

博　士　論　文

ピロール化合物の酸化的官能基化を基盤とする

立体固定型フィトクロム発色団の合成研究

金沢大学大学院自然科学研究科

物質科学専攻

学　籍　番　号　1223132002

氏　　　　　名　　坂田　　亮

主任指導教員名　　宇梶　　裕

提　出　年　月　2015 年 1 月

目次

序論	-1-
第1章： <i>o</i> -chloranil を用いたピロール化合物の酸化反応	-11-
第2章：7員環固定型 <i>Ea</i> 固定型発色団の合成	-17-
第3章：立体固定型発色団の新規合成法の開発	-21-
総括	-30-
略号一覧	-32-
実験項	-33-
参考文献	-54-
謝辞	-56-

序 論

植物中に存在する光受容色素蛋白質フィトクロムは、開環型テトラピロールのフィトクロモビルン(PFB)を発色団として持ち、アポ蛋白質中のシステイン残基と A 環部分でチオエーテル結合した状態で存在している。¹⁾ フィトクロムは当初、黄化組織より単離されていたこともあり、長年にわたり各植物に一種類であると考えられてきた。しかし 1985 年、従来の黄化組織中に優勢に見出されるフィトクロムとは別に、免疫科学的に区別される分子種が緑色組織から見出された。1989 年には両者のアミノ酸配列が異なることが発見され、前者を I 型フィトクロム(PhyI)、後者を II 型フィトクロム(PhyII)と名付けて区別された。²⁾ その後、フィトクロムはどんな植物にも複数の分子種として存在し、植物の種や組織、発生段階、環境条件などによって含まれる分子種が異なることが明らかになり、フィトクロムの機能の複雑性を探求する新しい研究分野が開拓されることとなった。³⁾ またフィトクロムはその後、バクテリア、菌類、かびなどからも見出されており、3 種類の異なった開環型テトラピロール(ビリン)発色団が用いられている。陸上の植物はフィトクロモビルン(PΦB)、シアノバクテリアはフィコシアノビルン(PCB)、その他のバクテリアはビリベルジン(BV)を用いている。植物フィトクロムの発色団である PΦB 及びシアノバクテリアのフィトクロム発色団である PCB は A 環 3 位にエチリデン基を持ち、この部分でアポ蛋白質と共有結合している。一方、BV はエチリデン基の代わりにビニル基を A 環に有するため、PΦB、PCB とは異なる形でアポ蛋白質と共有結合している(Figure 1)。

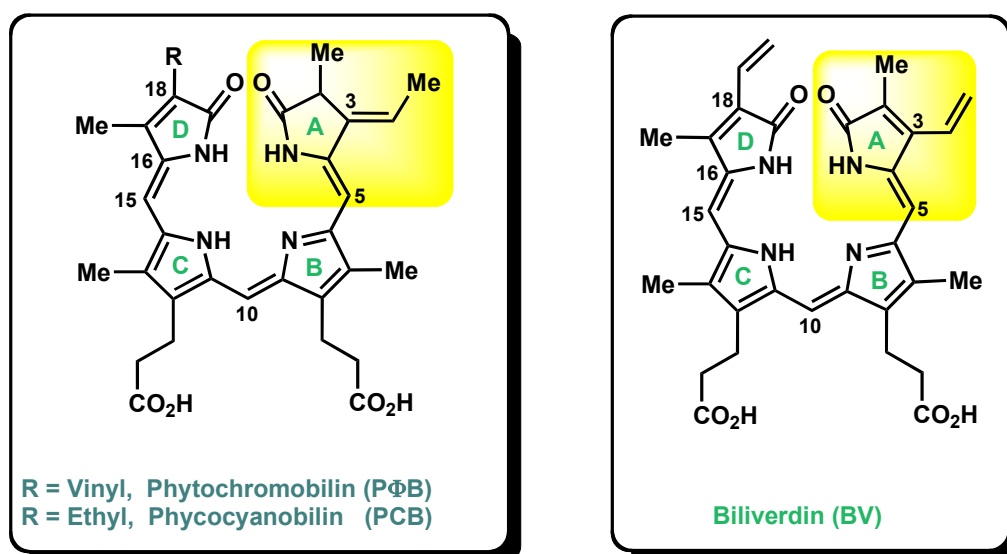


Figure 1

フィトクロムは特定波長の光(約 660 nm 及び 730 nm)を吸収し可逆的に相互変換する二つの異性体 Pr 型及び Pfr 型で存在する。通常、フィトクロムは生理学的に不活性な Pr 型で存在するが、約 660 nm の赤色光を吸収することにより PΦB の CD 環部分の C15=C16 二重結合が Z から E へ光異性化し、生理学的に活性な Pfr 型へ変化して、植物内で光形態形成を引き起こす遺伝子の発現に大きく関与している。⁴⁾ また、Pfr 型は約 730 nm の遠赤色光の照射により再び不活性な Pr 型に

戻るか、暗反転もしくは暗失活する(**Figure 2**)。⁵⁾最近、光変換過程において AB 環部分の立体化学も変化することが提案されたが、この「赤・遠赤色光可逆的反応」と呼ばれる光反応により、フィトクロムは、植物の発生や生長、分化等の様々な光形態形成を制御する上で重要な役割を果たしている。^{4,6)}

Pr 型と Pfr 型の相互変換はフィトクロムの生物学的機能発現プロセスにとって、きわめて重要である。光変換の過程で、発色団はピロール環同士を結合している架橋炭素の単結合の周りで回転して、*syn* または *anti* の立体配座をとり得る。⁷⁾ 振動スペクトルは Pr 型、Pfr 型、またその中間状態におけるフィトクロム発色団の立体配座の間接的な知見を与えるが、それらのデータの解釈は不統一で、明瞭には解明されていない。例えば、Pfr 型への変換は C14-C15 単結合の周りの *syn/anti* 回転が付随して起こるとの提案もある。⁸⁾

最近、密度汎関数法(DFT 法)による植物フィトクロムの共鳴ラマンスペクトル解析から、C14-C15 単結合は *anti* の立体配座のままであり、C5-C6 単結合は Pr から Pfr への変換の際に *anti* から *syn* に回転することが提案された(**Figure 2**)。⁵⁾

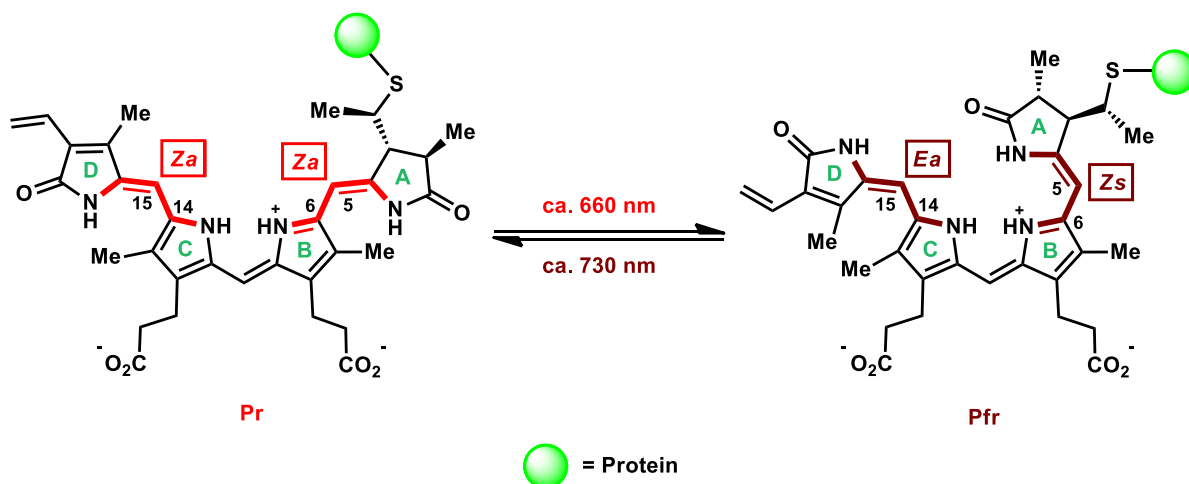


Figure 2 密度汎関数法(DFT 法)による共鳴ラマンスペクトル解析に基づいて最近提唱された植物フィトクロムの光可逆的相互変換における Pr 型(赤色光吸収型)及び Pfr 型(遠赤色光吸収型)発色団の構造⁵⁾

フィトクロムのビリン発色団の生合成はヘム酸化酵素で触媒されたヘムポルフィリン環の酸化開裂から始まる。^{9,10)} 生成した BV はフェレドキシン依存ビリン還元酵素(FDBRs)¹¹⁾ により還元され、A 環 3 位のビニル基がエチリデン基となった PΦB を生成する。また PCB はフェレドキシン酸化還元酵素(PcyA)によって D 環 18 位のビニル基が還元された 18Et-BV を経て、さらに A 環 3 位のビニル基が還元されてエチリデン基に変換されることにより生成する(**Figure 3**)。¹²⁻¹⁵⁾

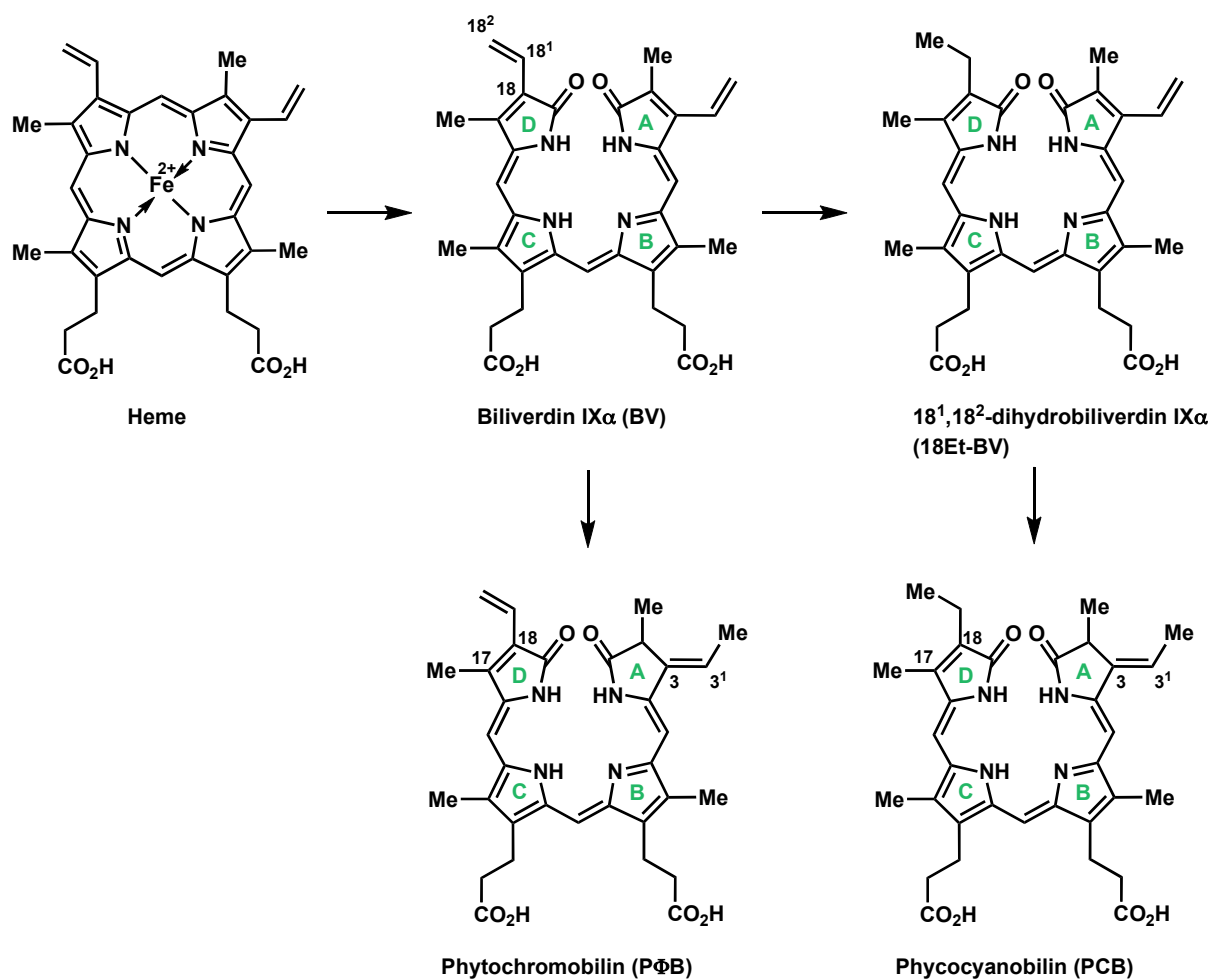


Figure 3

当研究室ではフィトクロム発色団の構造と機能を解明する目的で、発色団である PΦB やシアノバクテリオフィトクロムの発色団である PCB、また、ある種のバクテリア内に含まれるフィトクロム様蛋白質の発色団である BV の合成、さらに種々の置換基修飾型 PCB や BV 誘導体の合成に成功し、^{16,17)} それらの合成発色団とアポ蛋白質との *in vitro* 及び *in vivo* における再構成実験から、多くの興味深い知見を得てきた。^{18,19)}

また当研究室の Hammam らは発色団の立体化学をあらかじめ固定し、光異性を不可能にすることができれば、発色団の構造がフィトクロムの機能に及ぼす影響を *in vitro* 及び *in vivo* において直接観察できるであろうと考え、Pr 型、Pfr 型の立体配座と立体配置を決定するために、15 位の立体化学を固定した可能な 4 種類の BV 誘導体を全て合成した(Figure 4)。^{20,21)}

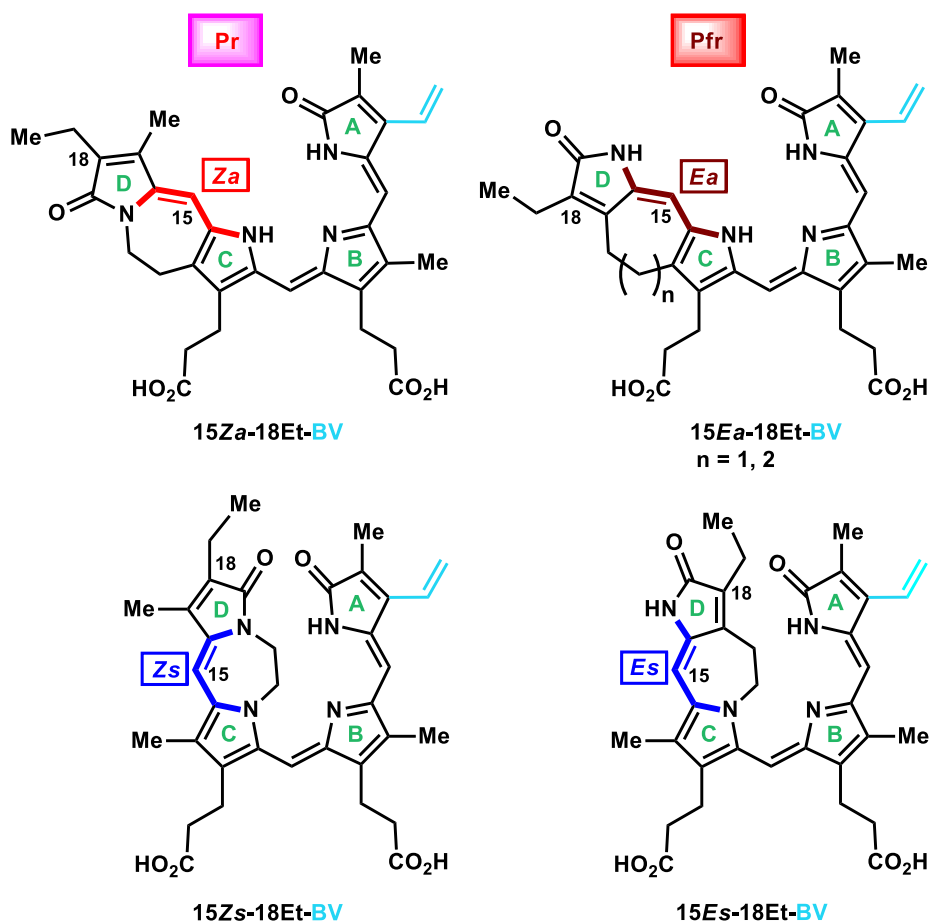


Figure 4

引き続きこれらのBV誘導体はアグロバクテリオフィトクロム Agp1 のアポ蛋白質とそれぞれ再構成され、^{22,23)} Agp1 付加体の吸収スペクトルを天然型 BV 及び 18Et-BV の Agp1 付加体と比較することにより、Pr 型フィトクロム発色団の 15 位の立体化学は Z-*anti* (15Za)、Pfr 型は E-*anti* (15Ea) であることを解明した。また、15Zs 及び 15Es-Agp1 付加体の場合、赤色領域の吸収帯が消失した。**(Figure 5)** これは *anti* 体と比較して *syn* 体はその立体障害のために、CD 環部分が Agp1 発色団ポケット内に入れず B 環と C 環との間でねじれて π 共役系が分断されるためか、もしくは再構成の過程で、BV の C10 位へアミノ酸側鎖が求核攻撃して、 π 共役系が壊れたためと考えられる。

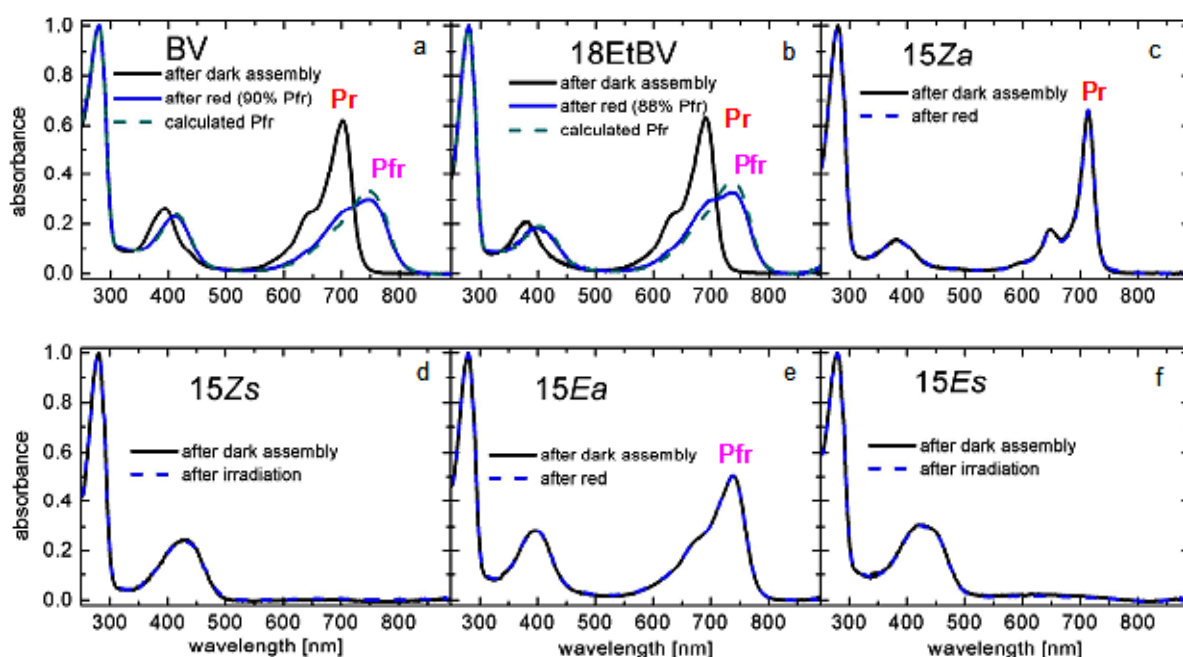


Figure 5

なお、15Za で固定された Pr 型蛋白質については単結晶も得られ²⁴⁾構造決定がなされた。²⁵⁾ これらの結果から、15 位の立体配座と立体配置の固定は、フィトクロム発色団の光変換における立体化学を解明するための優れた方法であることが明らかとなった。

更に当研究室の Khawn は、Pr 型及び Pfr 型の 5 位の立体配座と立体配置を解明するために、5 位の立体化学を固定した BV 誘導体を合成した(Figure 6)。

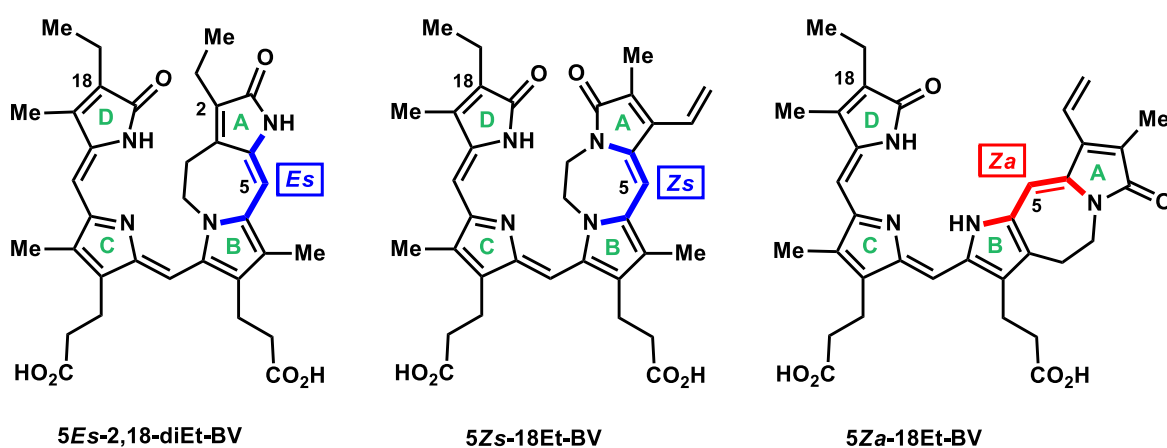


Figure 6

これらの BV 誘導体は Agp1 とそれぞれ再構成され、Agp1 付加体の吸収スペクトルを天然型 BV 及び 18Et-BV の Agp1 付加体と比較することにより、Pr 型フィトクロム発色団の 5 位の立体化学は Z-syn (5Zs)であることが解明された。また、Agp1 及び Agp2 の Pfr 型発色団についても 5 位の立体化学が解明されたが、これらについては後述する。しかし、植物フィトクロムの Pfr 型の立

体化学は未だ解明されていない。そこで当研究室の神谷、西山はまず、15 位の立体化学を *Za*, *Ea*, *Zs*, *Es* で固定した 4 種の PCB 誘導体の合成を試み、それらを全て合成することに成功している (Figure 7)。²⁶⁾

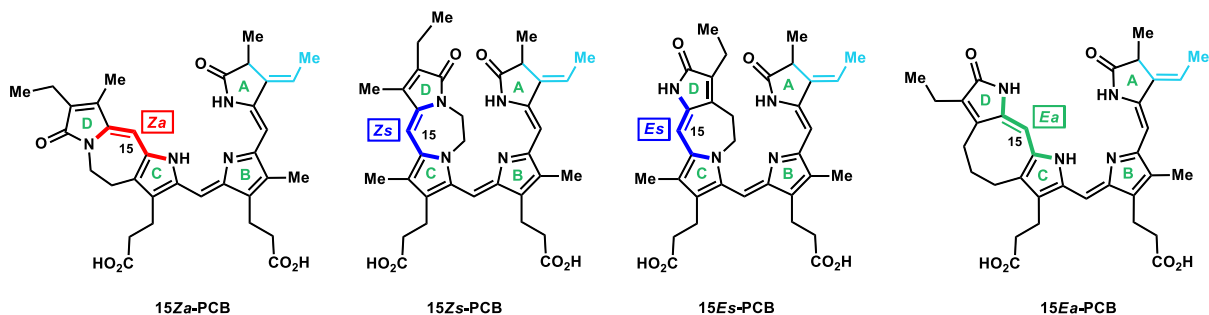


Figure 7

また合成した立体固定型 PCB 誘導体とアポタンパク質との再構成実験において、15*Ea*PCB 付加体では暗闇でも発芽の誘起などの作用が観察された (Figure 8)。このことから生理的に活性な Pfr 型フィトクロム発色団の立体化学は 15*Ea* であることが明らかとなった。²⁷⁾

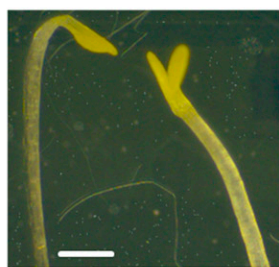


Figure 8 暗闇中で成長させた
Arabidopsis Col 野生種の子葉展開
右は15*Ea*PCB誘導体を与えたもの
左は発色団を持たないもの

先に述べたように、種々の立体固定型 BV 誘導体と Agp1 との再構成実験により、フィトクロム発色団の赤色光照射による光変換は C15=C16 二重結合の *Z* から *E* への異性化が最初のステップであることが確認されたが、5*Zs* 付加体を赤色光で照射しても Pfr 型を与えないことから A 環と B 環をつなぐメチン部位の周りの柔軟性が Pr 型から Pfr 型への光変換に必要不可欠であることが示された。また当研究室の Khawn と陳は 15 位の立体化学を *Ea* 固定し、さらに 5 位の立体配座と立体配置を同時に固定した二重立体固定型 BV 誘導体を合成し Agp1、Agp2 のアポタンパク質とそれぞれ再構成し、Agp1、Agp2 付加体の吸収スペクトルを観測することにより、Agp1 における Pfr 型の立体化学は 5*Za*15*Ea*、Agp2 の Pfr 型は 5*Ea*15*Ea* であることを解明し、アポ蛋白質の種類により Pfr 型の発色団の立体化学が異なる可能性を示した (Figure 9)。²⁸⁾

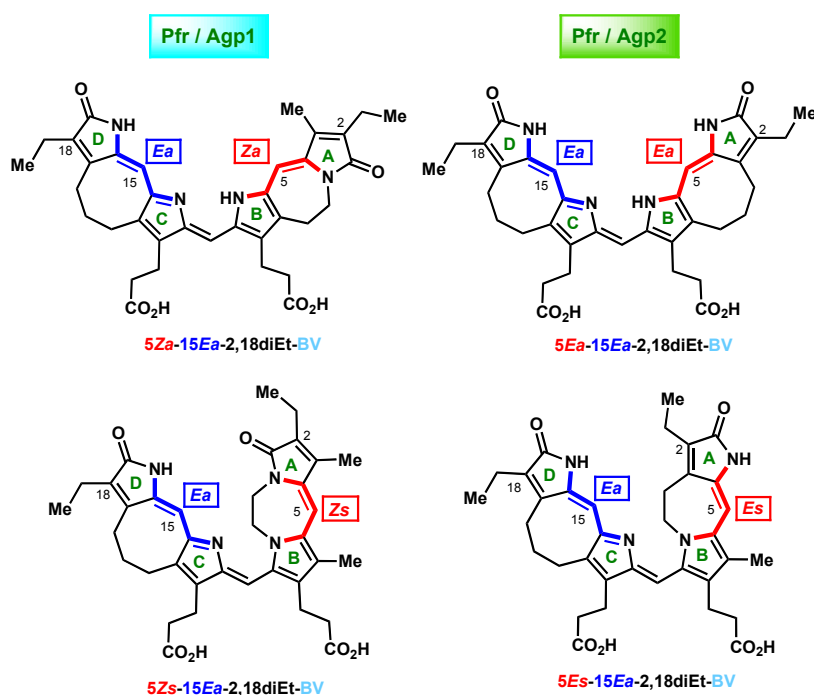


Figure 9

これらの結果から、Pr 型から Pfr への機構は、Step 1 で生成した Lumi-R から、Step 2 で C5-C6 単結合のまわりの回転で生成する 5Za と、C4=C5 二重結合と C5-C6 単結合が同時に回転する Hula-twist 機構によって生成する 5Ea が考えられている^(Figure 10)。²³⁾

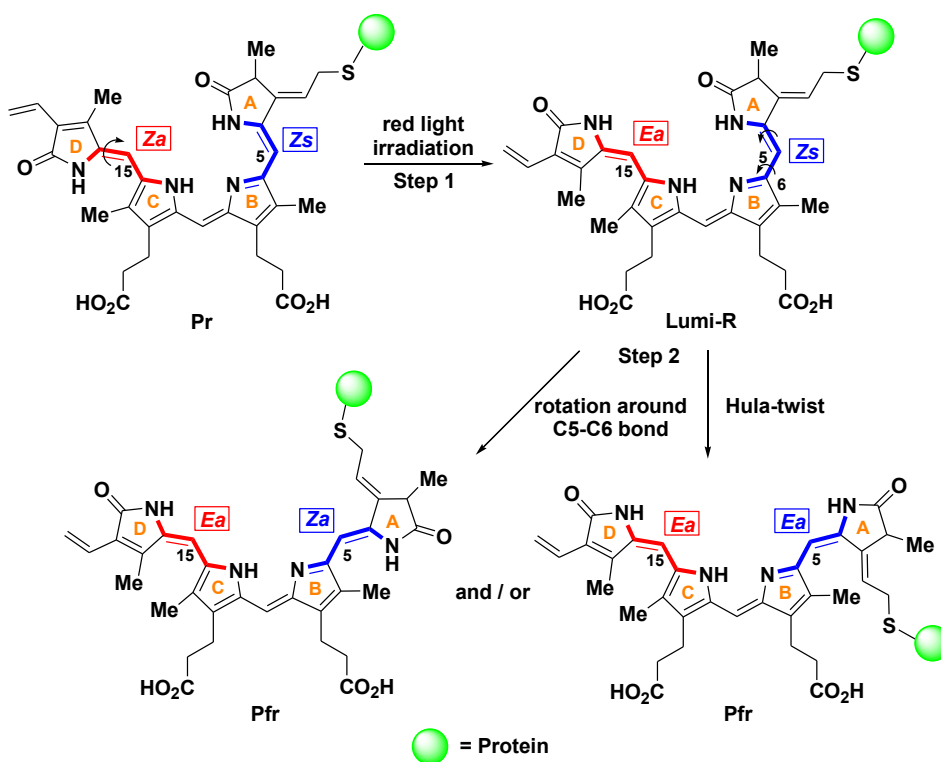


Figure 10

しかし、これらの Pr から Lumi-R、さらに Lumi-R から 2 つの遷移状態(Meta-R_A, Meta-R_C)を経由した Pfr への詳細な機構解明は、それらの中間体が短寿命のために詳細は明らかになっていない。

²⁹⁾そこで A 環と B 環あるいは C 環と D 環をつなぐメチン部位で固定し、Z 体、E 体、syn 体、anti 体でそれぞれ固定した誘導体を合成し、アポタンパク質との結合能や光可逆性の有無などを比較することにより、解明できるもの考えられる(Figure 11)。

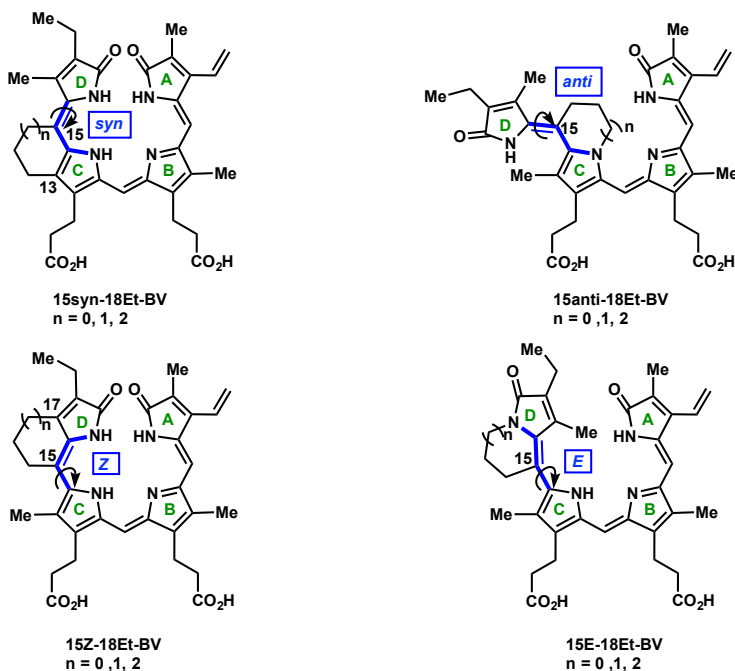


Figure 11

当研究室の田中は、位置選択的臭素化による 15 位の臭素化と続く Grignard 試薬を用いた官能基導入により 15 位に水酸基を持った炭素鎖を導入し、光延反応を適用することで 15 位の炭素の立体化学を E で固定した BV 誘導体の合成に成功している(Figure 12)。³⁰⁾

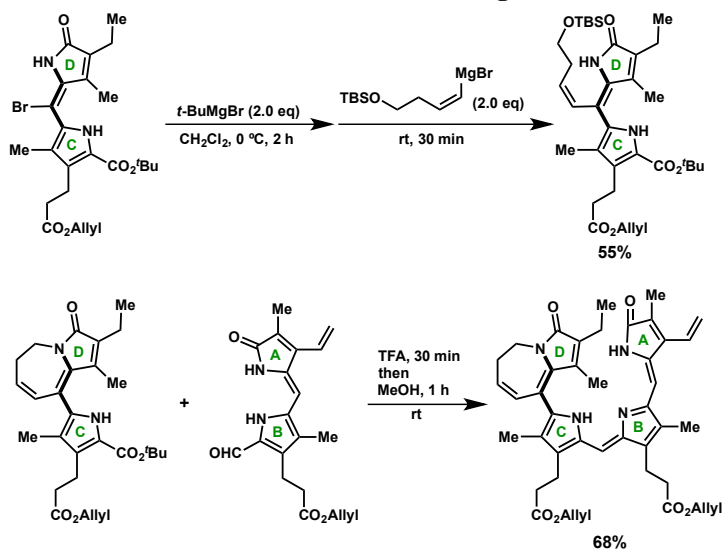


Figure 12

このように、立体固定型発色団の合成することでこれまで多くの興味深い知見を得てきたが、これらの種々の立体固定型フィトクロム発色団の合成には、任意の長さの炭素鎖、種々の官能基を有するピロール化合物の合成が必要となる。しかし、これらの置換基修飾型ピロール化合物の合成において、置換基を変えるためには、出発となるピロール自体をその都度合成しなければならず、そのため、合成経路が直線型で多段階なものとなってしまう、また、合成初期の段階で種々の官能基を導入するため、その後の反応において副反応が起こりやすく、収率が低くなってしまうという問題があった。

そこで、単純なピロールから簡便な方法で種々のピロール化合物を合成することができれば、より効率的で柔軟な合成経路の開発が可能となると考え、ピロール化合物の酸化的官能基化について検討した。その結果、キノン系酸化剤が特異的な反応性を示すことを見出し、ピロール化合物の選択的酸化的官能基化を実現した(**Figure 13**)。詳細は1章で述べる。

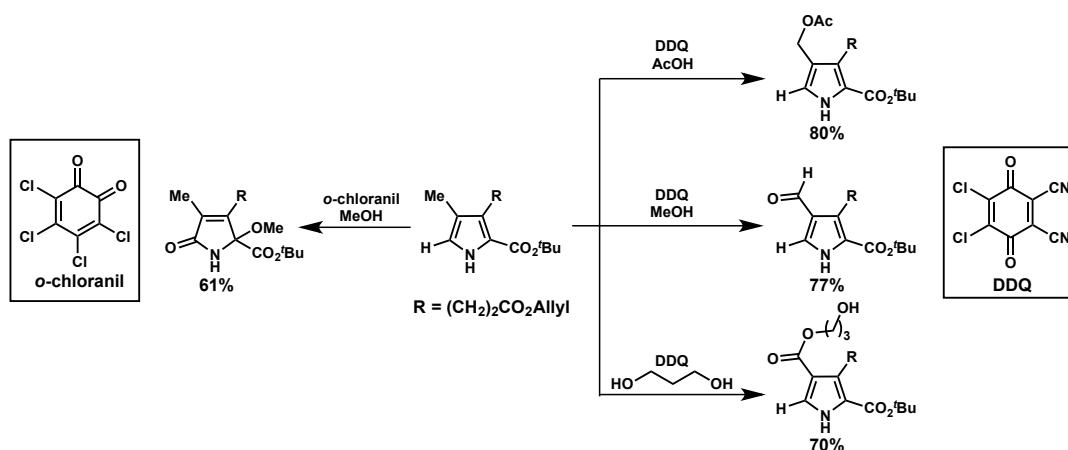


Figure 13

次に、この酸化反応の生成物の一つであるアルデヒド基を有するピロール化合物は、一連の立体固定型発色団合成における重要な合成中間体として活用できると考え、立体固定型発色団の収束的合成経路の開発を試みた(**Figure 14**)。この詳細は2章以降で述べる。

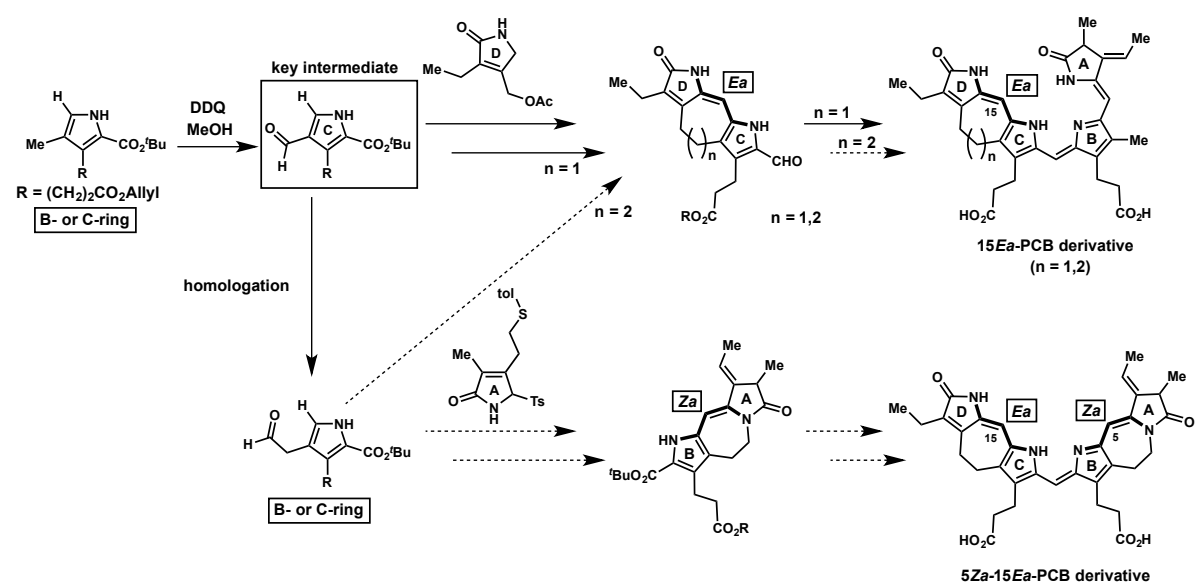


Figure 14

第1章 *o*-Chloranil を用いたピロール化合物の酸化反応

序論でも述べたように、当研究室で研究されている種々の立体固定型フィトクロム発色団の合成には、任意の炭素鎖、種々の官能基を有するピロール化合物が必要である。しかし、置換基の異なるピロール化合物を合成するためには、出発となるピロールから作り直さなければならないという問題が生じる。そこで本研究では、より簡便に立体固定型フィトクロム発色団を合成することを目的に、種々の酸化剤によるピロール化合物の酸化的官能基化について検討した。

o-Chloranil はキノン系の酸化剤であり、その酸化力はヒドリド補足後の中間体の安定化のために、異性体の *p*-Chloranil よりも強い(Figure 1-1)。³¹⁾

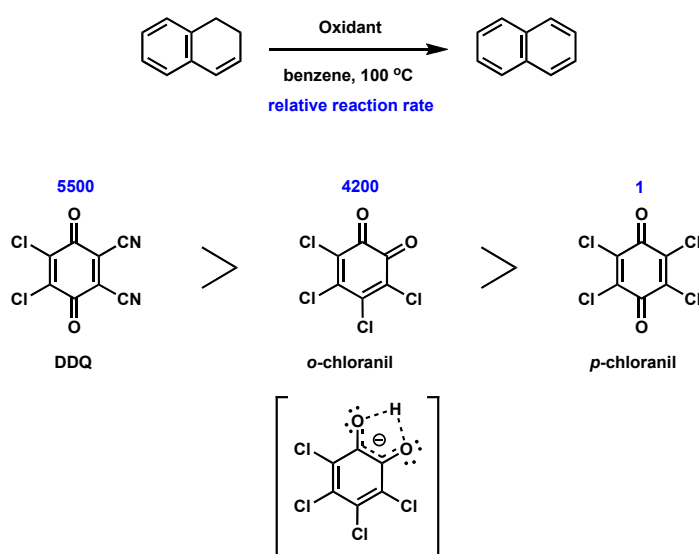
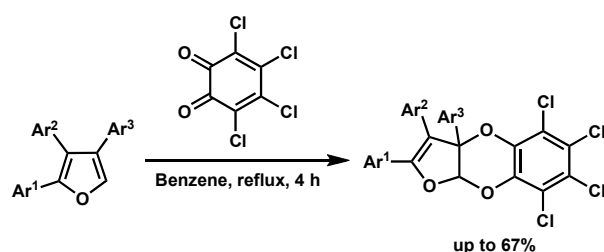


Figure 1-1

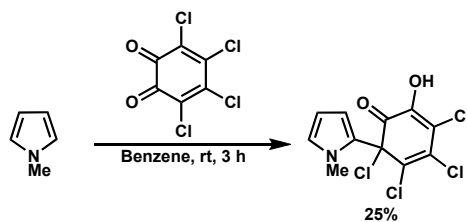
この *o*-Chloranil とフランとの反応に関しては、*o* 位に酸素原子を有する特徴から[4+2]付加環化反応が進行し、bonzofurodioxin を生成することが知られている(Scheme 1-1)。³²⁾



Scheme 1-1

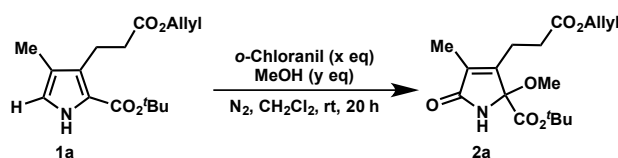
更に窒素原子を保護したピロールとの反応では、*o*-Chloranil への 1,6 付加反応が進行することも

報告されている(Scheme 1-2)。³³⁾



Scheme 1-2

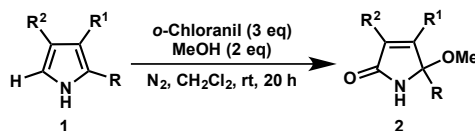
そこで最初に *o*-Chloranil とピロール化合物の反応について検討した。メタノール存在下 B 環及び C 環の前駆体ピロール **1a** と反応させたところ、2 段階酸化されたピロリノン生成物 **2a** が得られた(Table 1-1, entry 1)。また、加えるメタノールの量を減らすと収率は向上した(entries 1-4)。*o*-Chloranil の当量を減らすと収率は大きく低下した(entry 5)。また逆に当量を増やしても収率の向上は見られなかった(entry 6)。



entry	x	y	yield / %
1	3	10	51
2	3	5	58
3	3	3	58
4	3	2	61
5	2	2	27
6	4	2	57

Table 1-1

次に基質の検討を行った(Table 1-2)。側鎖にアリルエステルを持たない基質であっても反応は進行し、収率はアリルエステルを有するものより高くなった(entries 1-4)。一方、電子吸引基が *t*-ブチルエステルではなくトシル基の基質では、反応が進行しなかった(entry 5)。



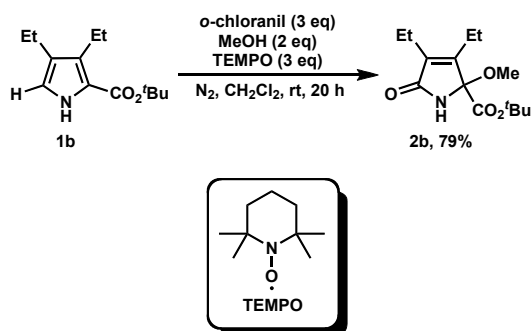
entry	R	R ¹	R ²	2	yield / %
1	CO ₂ tBu	(CH ₂) ₂ CO ₂ Allyl	Me	a	61
2		Et	Et	b	78
3		Me	Me	c	82
4		Et	Me	d	80
5	Ts	Et	Me	e	0

Table 1-2

この反応の反応機構を解明するために ¹H NMR と ¹³C NMR による反応の追跡を行った。しかし

出発物質と生成物のピークしか確認できず、有益な情報は得られなかった。キノン系酸化剤を用いた反応の反応機構は主にラジカル経路で進行することが知られているので、ラジカル捕捉剤である TEMPO(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシル)を系中に加えて反応を行った (Scheme1-3)。

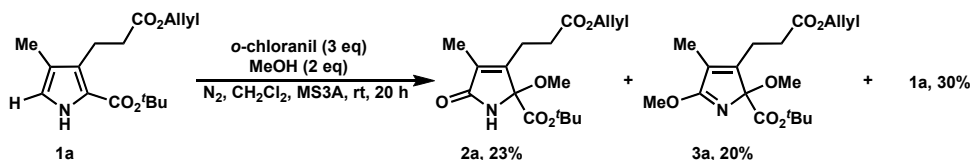
すなわち、この酸化反応がラジカル経路であるならば、生じたラジカル中間体が捕捉剤である TEMPO と反応して、TEMPO と結合した化合物が得られるなど、ラジカルが消失し、ピロリノン は得られないはずである。



Scheme1-3

実際に反応を行った結果、系中に TEMPO を加えても同程度の収率でピロリノン **2b** が得られた (Scheme1-3)。この反応は NMR での反応の追跡結果と *o*-Chloranil を少なくしても生成物は 2 段階酸化されたピロリノンしか得られないという事実から、1 段階目の酸化が律速段階であると考えられる。従ってこの反応の 1 段階目の酸化はラジカル経路ではないことが示唆される。

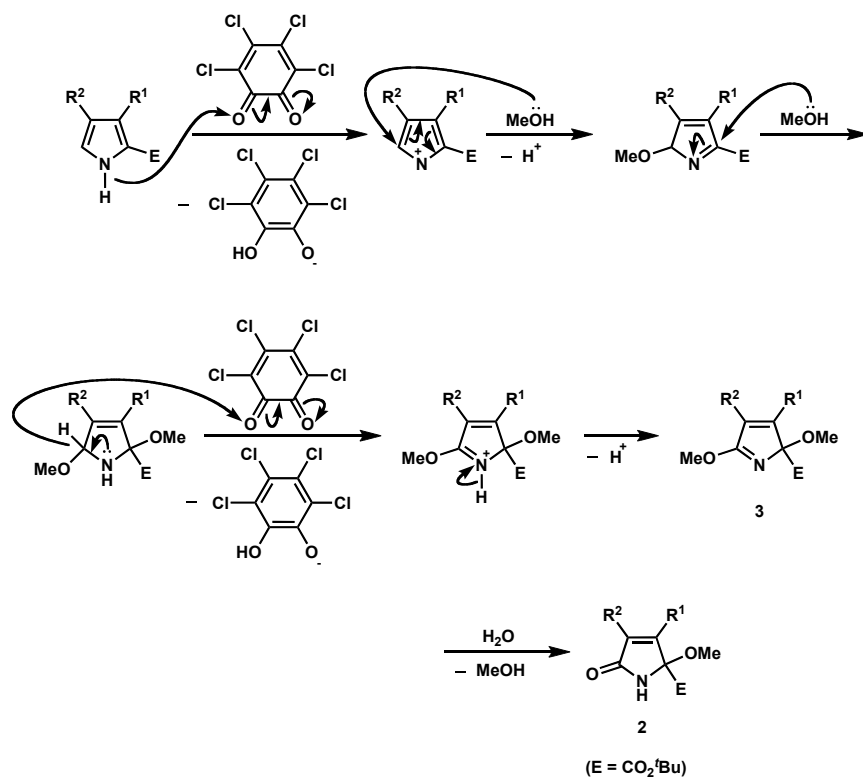
次に生成物であるピロリノンのカルボニル部分の酸素は加水分解時の H_2O 由来であると考え、モレキュラーシーブ 3A を加えた条件で反応を試みた (Scheme1-4)。



Scheme1-4

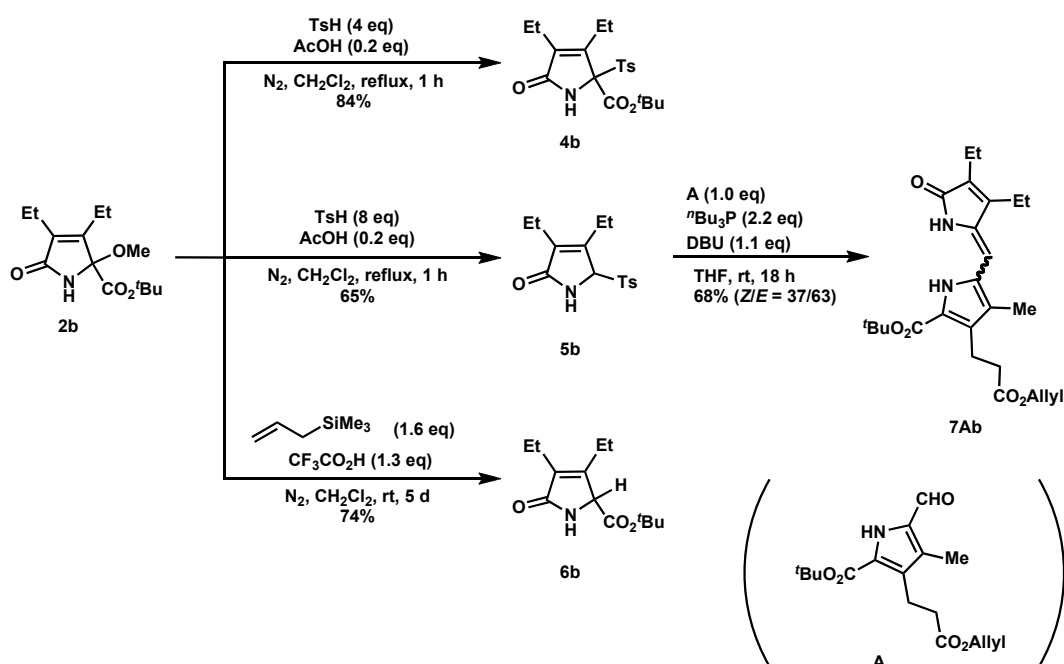
その結果加水分解前の中間体と考えられるイミノエーテル **3a** が低収率ながら得られた。これらの結果に基づいてこの *o*-Chloranil を用いた酸化反応のメカニズムを次のように推定した (Scheme1-5)。

すなわち、*o*-Chloranil がピロールの窒素上の水素をヒドリドとして引き抜き、生じたカチオン種にメタノール 2 分子が付加し、そこから再び *o*-Chloranil によりヒドリドが引きぬかれ、生じたカチオン種からプロトンが抜け、イミノエーテル **3** が生じる。このイミノエーテル **3** の加水分解によりピロリノン **2** が形成されることが考えられる。



Scheme1-5

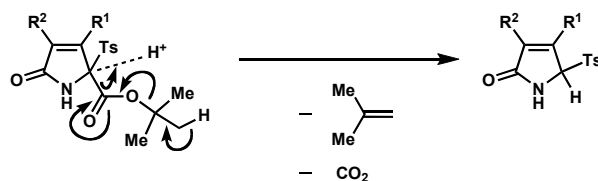
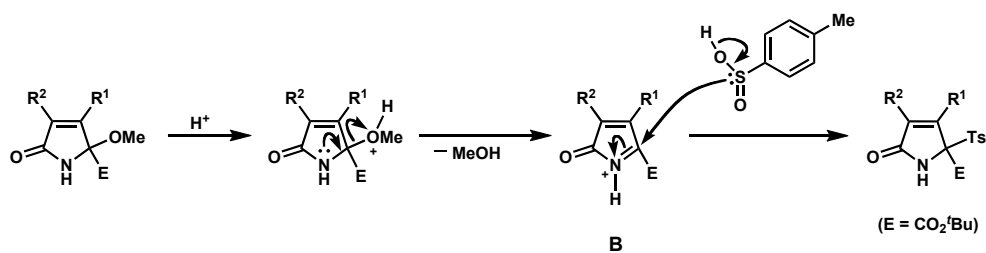
次に生成物であるピロリノン **2** の合成的応用について検討した(Scheme1-6)。まず *p*-トルエンスルフィンを触媒量の酢酸存在下で作用させたところ、メトキシ基がトシル基に置換されたピロリノン **4b** が収率よく得られた。また *p*-トルエンスルフィンの当量を増やしたところ脱炭酸が進行したトシルピロリノン **5b** が得られた。



Scheme1-6

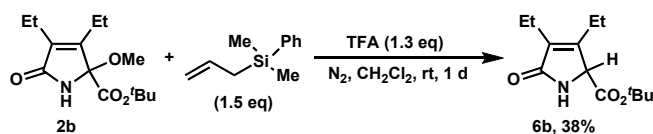
この置換反応の反応機構はつぎのように考えられる(Scheme1-7)。すなわち、酸性条件でのプロトン化とメトキシ基の脱離の後、生じたイミニウムカチオン **B** に *p*-トルエンスルフィン酸が攻撃することで生成物を与えられと考えられる。さらに、過剰の *p*-トルエンスルフィン酸存在下の場合トシル基の根元の炭素がプロトン化され、脱炭酸が進行すると考えられる。

得られたトシルピロリノン **5b** は別途調製したホルミルピロール **A** と当研究室で開発した Wittig 型のカップリングを行うことで、ジピロールの合成に適用できた。また炭素-炭素結合形成を伴う反応として、アリルトリメチルシランを用いたアリル基の導入を試みた。しかしアリル基の導入は起こらず、還元されたピロリノン **6b** が得られた。



Scheme1-7

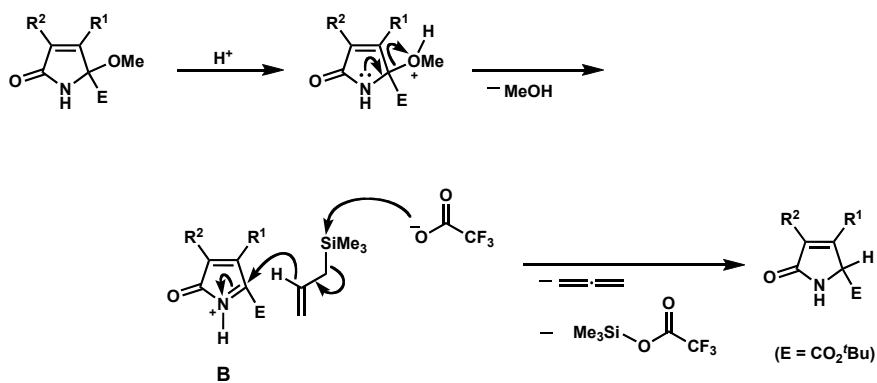
この反応の反応機構を解明するために、アリルシランがどのような形へ変化しているかを観察する目的でケイ素上の置換基を変えた試薬を用いて反応を行った(Scheme1-8)。その結果、収率は低下したものの同様に還元されたピロリノン **6b** が得られた。しかし、期待していたアリルシラン由来の化合物は単離できず有益な情報は得られなかった。



Scheme1-8

この予期しなかった還元反応の反応機構をつぎのように考えた(Scheme1-9)。すなわち、前述の置換反応と同様トリフルオロ酢酸(TFA)によるプロトン化とメトキシ基の脱離の後、生じたイミニウムカチオン **B** にアリルトリメチルシラン由来のヒドリドが攻撃することで生成物を与えられ。

この反応はアレンの合成や立体的に込み入った炭素中心の還元に適用的と考えられる。

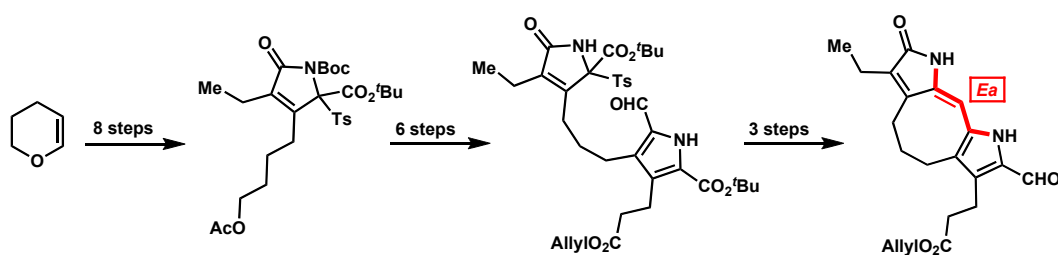


Scheme1-9

第 2 章 7 員環固定型 *Ea* 固定型発色団の合成

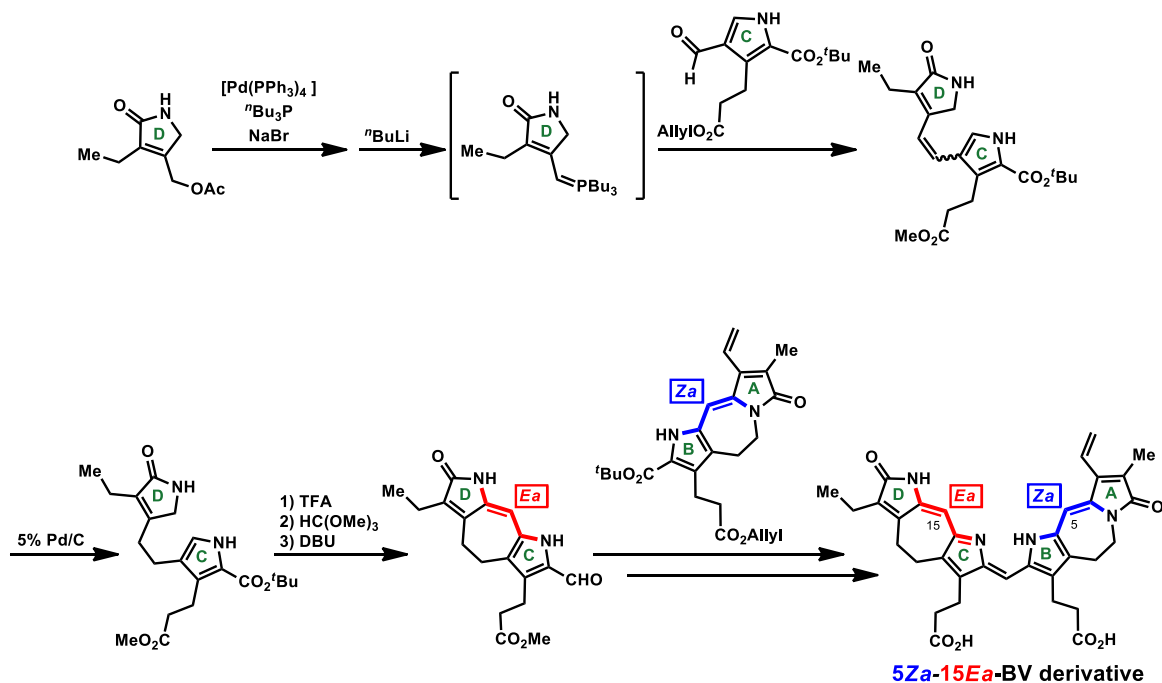
序論でも述べたように、当研究室ではこれまで種々の立体固定型ビリベルジン(BV)誘導体の合成に成功し興味深い知見を得ている。また植物フィトクロムの発色団であるフィコシアノビルリン(PCB)についても立体化学を固定した誘導体の合成に成功している。

当研究室の神谷、西山は 15 位の立体化学を *Za*, *Ea* でそれぞれ固定した PCB 誘導体の合成に成功しているが、*Ea* で固定した CD 環の合成は、直線的な経路で多くのステップを必要とした (Scheme2-1)。



Scheme2-1

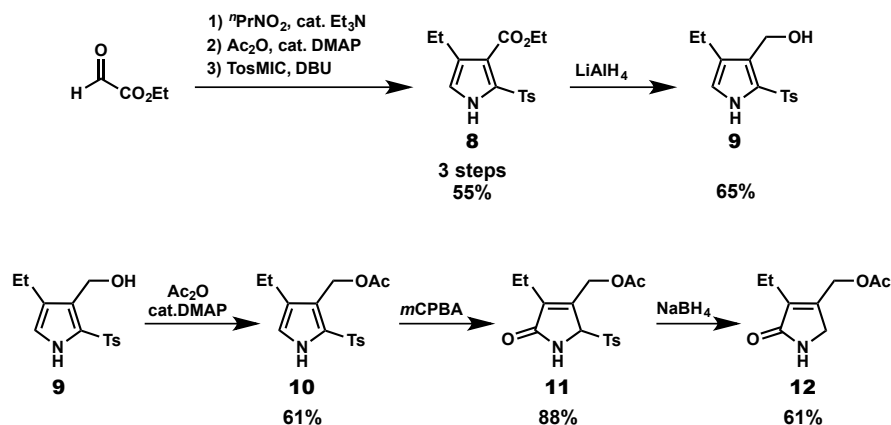
一方、当研究室の陳は新たな収束型経路での *Ea* 固定型 CD 環の合成手法を確立し、それを用いた二重立体固定型 BV 誘導体の合成を達成した (Scheme2-2)。³⁴⁾



Scheme2-2

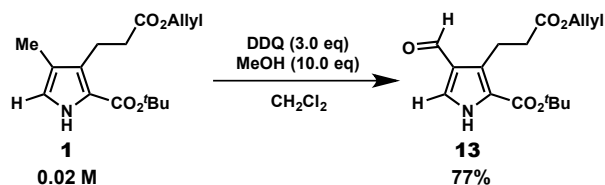
そこで、本章では陳が開発した手法を用いた立体固定型発色団の合成と、合成ルートのさらなる改良について検討した結果について述べる。

まず、陳の手法に則り D 環の合成を行った。エチルグリオキサレートを出発物質とし、ヘンリー法・アセチル化・バートン法を適用しピロール環 **8** を構築した。その後、側鎖のエステル基を水素化アルミニウムリチウムを用いて還元し、生成したアルコール **9** をアセチル化し、*m*CPBA を用いてピロリノン **11** へと変換した。水素化ホウ素ナトリウムを用いてトシル基の除去を行い、D 環の前駆体となるピロリノン **12** を合成した(Scheme 2-3)。



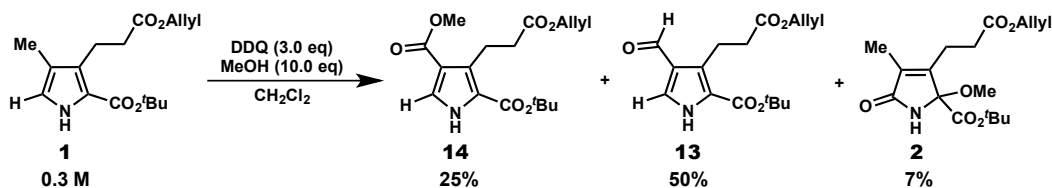
Scheme 2-3

次に、C 環 **13** の合成を行った(Scheme 2-4)。



Scheme 2-4

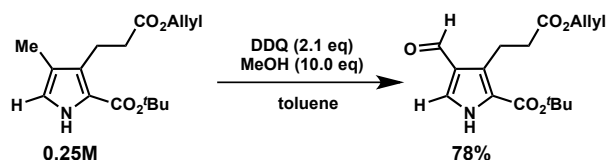
この鍵となる酸化反応は基質の濃度を低くする必要があった。³⁵⁾ そのため、スケールを上げた場合に多量の溶媒を消費するという問題があった。そこで、スケールアップを可能とするために溶媒量の低減を試みた(Scheme 2-5)。その結果、目的とするアルデヒド **13** の収率は低下し副生成物が発生する結果となってしまった。



Scheme 2-5

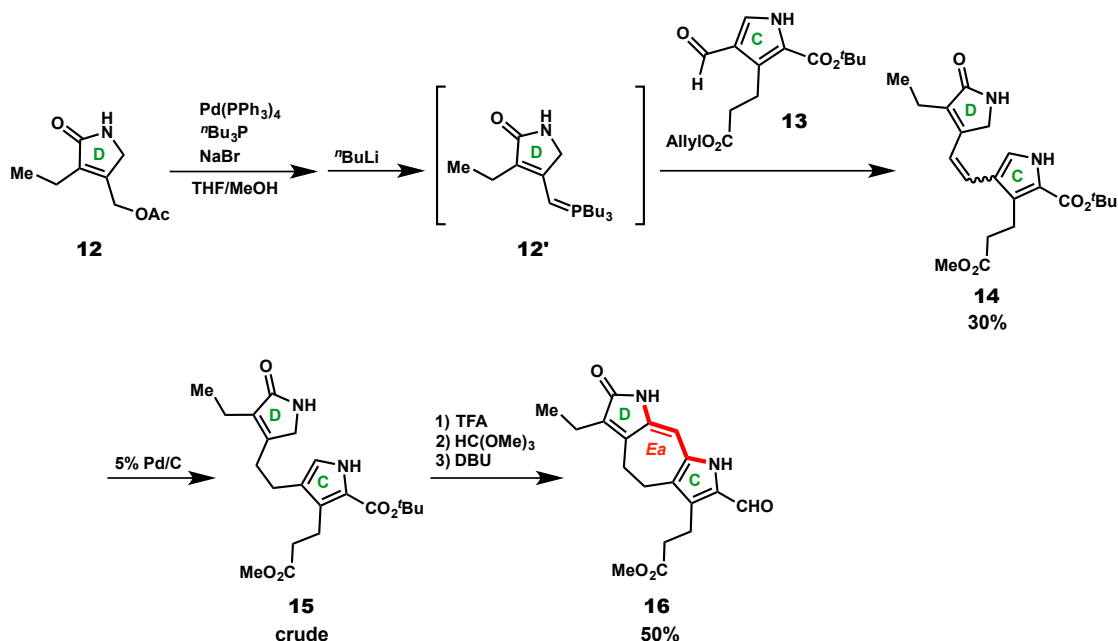
この条件ではスケールアップ合成に適用できないため、反応条件を更に検討することとした。

特に、3段階酸化生成物が得られたため、用いる試薬の当量を減らすこととした。DDQを用いた酸化反応で、反応後に生じるヒドロキノン体 DDQH はトルエンに対する溶解度が低いため沈殿することが知られている。そこで、溶媒にトルエンを用いて反応を行ったところ、副生成物の発生を抑え高収率でアルデヒド **13** を得ることができた(Scheme 2-6)。



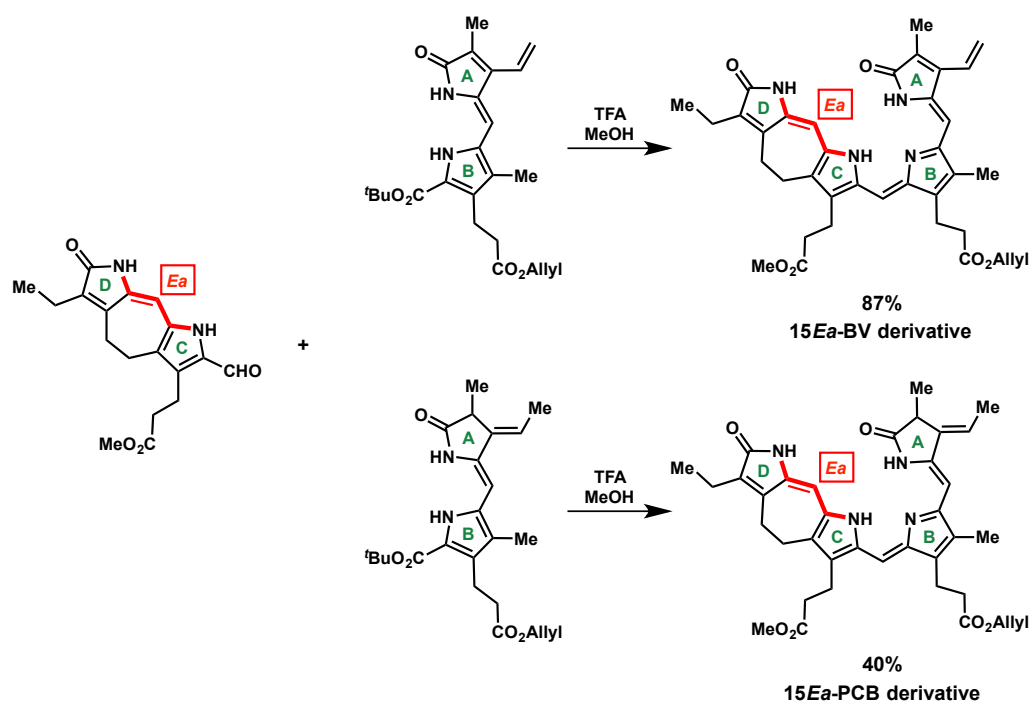
Scheme 2-6

次に CD 環 **16** の合成を行った(Scheme 2-7)。



Scheme 2-7

合成した CD 環 **16** をそれぞれ別途合成した PCB 型 AB 環、BV 型 AB 環とカップリングし **15Ea** 固定型 **BV17** および **PCB18** の合成を達成した(Scheme 2-8)。



Scheme 2-8

第 3 章 立体固定型発色団の新規合成法の開発

序論でも述べたように、種々の立体固定型 BV 誘導体と Agp1 との再構成実験により、フィトクロム発色団の赤色光照射による光変換は C15=C16 二重結合の *Z* から *E* への異性化が最初のステップであることが確認されたが、5*Zs* 付加体を赤色光で照射しても Pfr 型を与えないことから A 環と B 環をつなぐメチン部位の周りの柔軟性が Pr 型から Pfr 型への光変換に必要不可欠であることが示された。また当研究室の Khawn と陳は 15 位の立体化学を *Ea* 固定し、さらに 5 位の立体配座と立体配置を同時に固定した二重立体固定型 BV 誘導体を合成し Agp1、Agp2 のアポタンパク質とそれぞれ再構成し、Agp1、Agp2 付加体の吸収スペクトルを観測することにより、Agp1 における Pfr 型の立体化学は 5*Za*15*Ea*、Agp2 の Pfr 型は 5*Ea*15*Ea*であることを解明し、アポ蛋白質の種類により Pfr 型の発色団の立体化学が異なる可能性を示した(Figure 3-1)。³⁰⁾

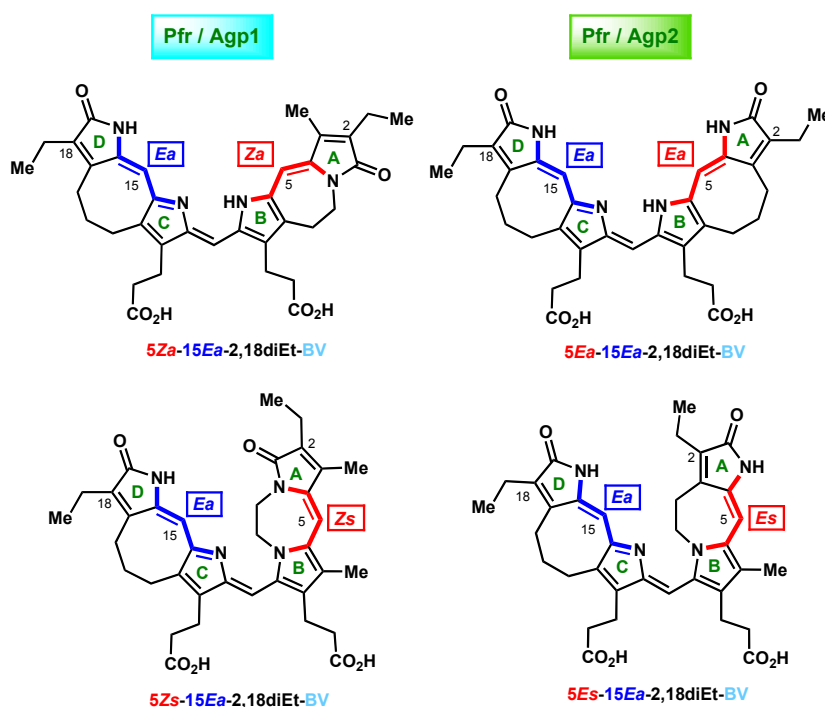


Figure 3-1

ここで、Agp1 における Pfr 型の立体化学である 5*Za* 固定型 AB 環の合成は以下のように行っている(Figure 3-2)。

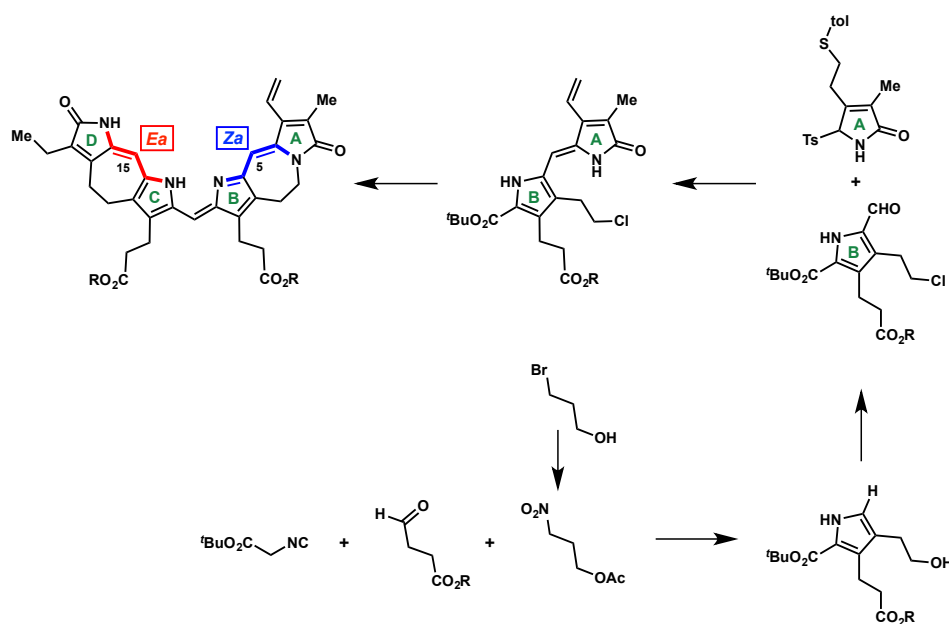


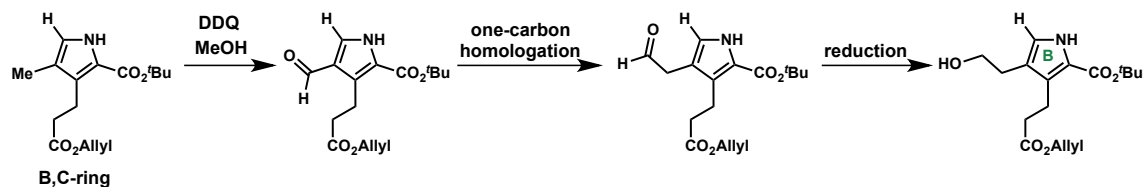
Figure 3-2

すなわち、A 環と B 環をカップリングした後、分子内求核置換反応によって環化する手法をとっている。この手法では脱離基を持った B 環が必要であり、ヘンリー反応、バートン法を経由する B 環の合成では脱離基に相当する官能基を最初から導入した状態で合成しなければならず、また対応するニトロ化合物の合成も必要であった。

そこで、2 章で述べた *Ea* 固定型 CD 環以外に、*Za* 固定型 AB 環に関してもピロール化合物の酸化的官能基化を活用した合成が可能ではないかと考え、合成経路の開発を試みた。

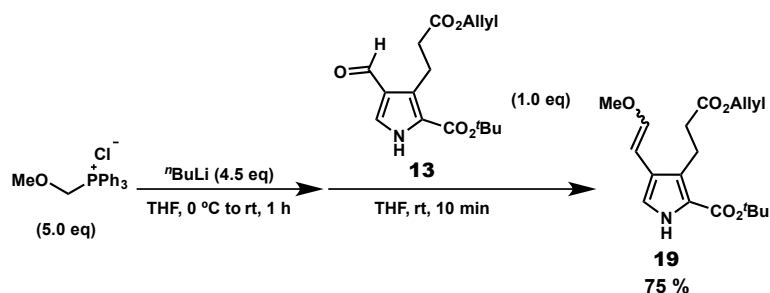
第 1 節 ピロール化合物の酸化的能基化に基づく官能基変換法の開発

すなわち、B 環に必要な炭素鎖を DDQ を用いた酸化生成物の増炭により導入することで、従来用いていた B 環と共通のピロールから合成できると考えた(Scheme 3-1)。



Scheme 3-1

増炭はまず、酸化生成物であるホルミルピロール **13** とメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドを用いる Wittig 反応により、対応するメチルビニルエーテル **19** とした(Scheme 3-2)。このメチルビニルエーテルを酸を用いて加水分解することで、炭素鎖が 1 つ長くなったアルデヒドを得ることができる。



Scheme 3-2

そこで、種々の条件でメチルビニルエーテルの加水分解を試みた(**Table 3-1**)。しかし、目的とした増炭したアルデヒド **20** は得られなかった。さらに、塩酸やパラトルエンスルホン酸を用いた場合、反応時間が長くなるとビニルエーテルから減炭した、Wittig 反応をする前のアルデヒド **13** が得られる結果となった。また、溶媒にメタノールを用いた系では目的物と等価なジメチルアセタール **21** が得られたが、低収率であった。

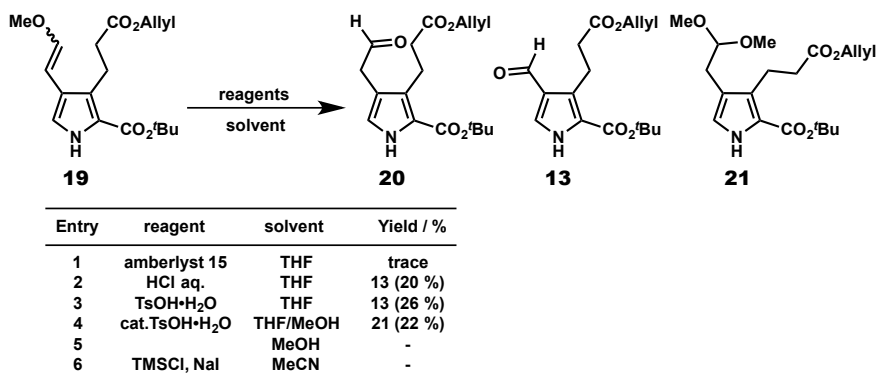


Table 3-1

加水分解を検討している際、¹H NMR 測定のために重クロロホルムに溶かしたサンプルチューブ中のメチルビニルエーテル **19** が、加水分解していることを見出した。NMR で経時変化を追った結果、長時間を要するものの目的の加水分解が比較的綺麗に進行していることが分かった(**Figure 3-3**)。さらに、Wittig 反応の粗生成物を溶かしたサンプルでは、より短時間で加水分解が進行していることも確認できた。

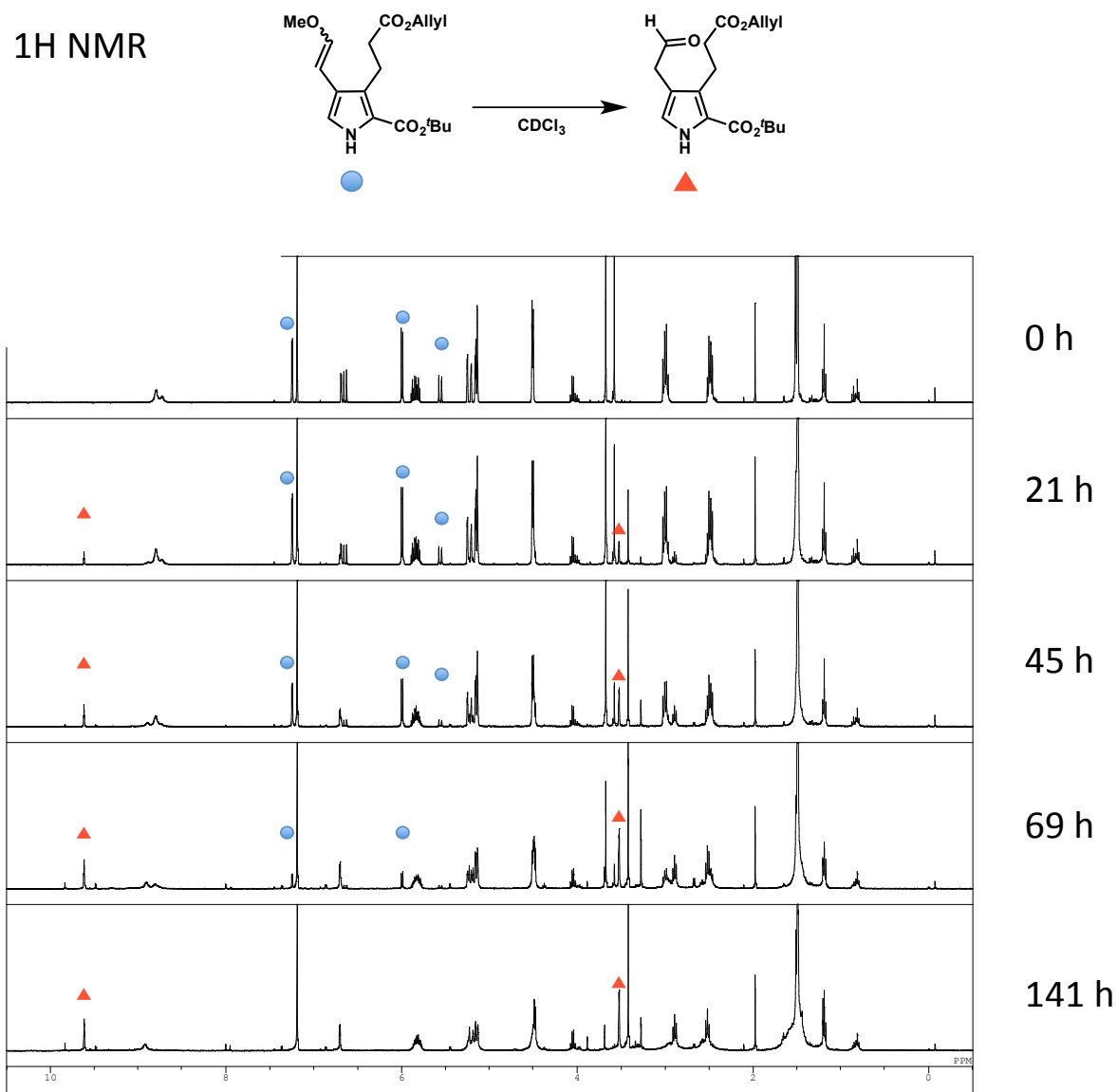
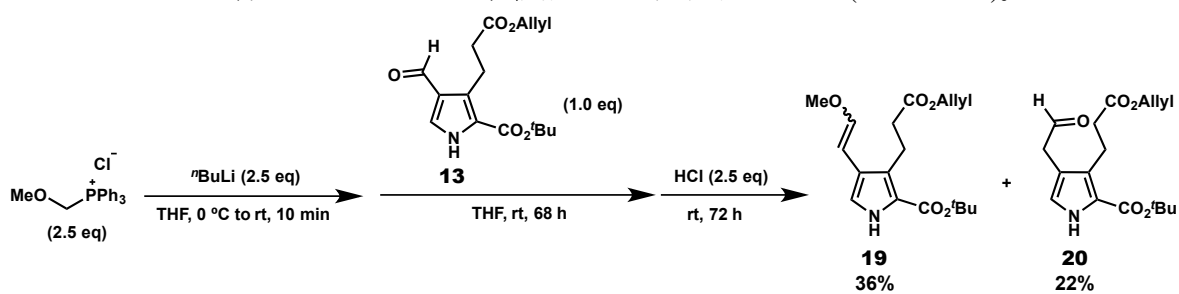


Figure 3-3

この知見を元に、Wittig 反応後ワンポットでの加水分解についても検討したところ、目的とするアルデヒド **20** を得ることができたが、依然として低収率であった(Scheme 3-3)。



Scheme 3-3

そこで、さらなる条件の検討を行った。すなわち、溶媒をクロロホルムとし、また粗生成物のほうが反応がより短時間で進行したことから、添加剤としてトリフェニルホスフィンオキシドを加え反応を検討した。しかし、いずれの場合においても NMR サンプルチューブ中の結果を再現するには至らなかった(**Table 3-2**)。

Entry	solvent	reagent	Yield / %
1	CHCl ₃	-	-
2	CHCl ₃	HCl	-
3	CHCl ₃	HCl, OPPh ₃	-
4	CDCl ₃	-	-
5	CDCl ₃	TMS	-
6	THF	TsOH·H ₂ O	-
7	CHCl ₃	-	-
8	CHCl ₃ /MeOH	cat. TsOH·H ₂ O	21 (56 %)
9	wet CHCl ₃	cat. TsOH·H ₂ O, OPPh ₃	-

Table 3-2

そこで、NMR チューブ内でのみ加水分解がうまく進行している原因を考えなおし、条件を精査することとした。

クロロホルムは酸素存在下光により分解し、ホスゲンが発生することが知られている(**Figure 3-1**)。³⁶⁾

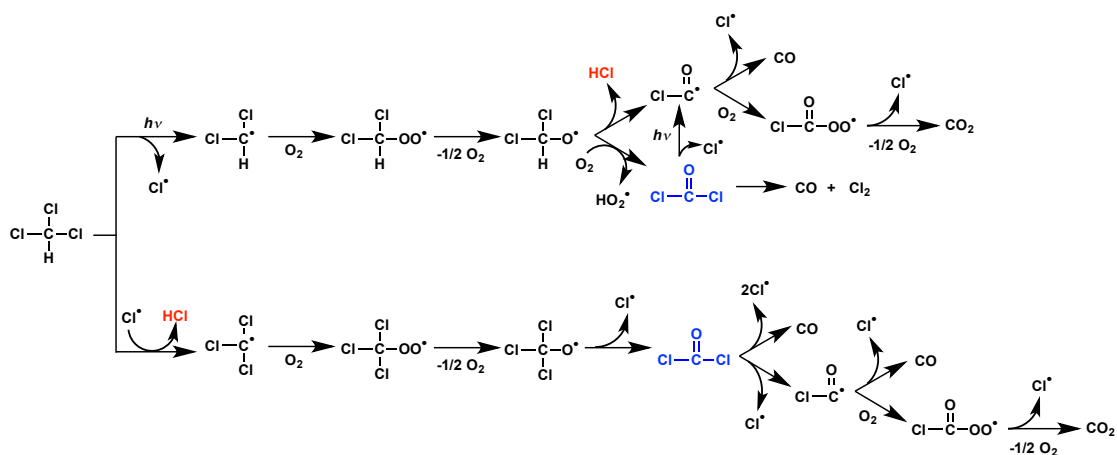
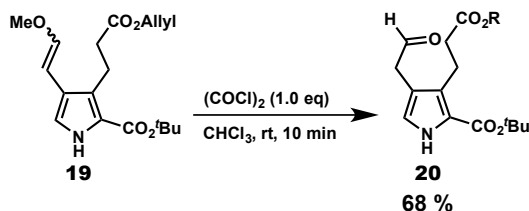


Figure 3-1

また、ホスゲンは水と反応し塩化水素を発生させることも知られている。この加水分解反応において、重クロロホルムでしか再現できないこと、アルミナを透過させ酸を除いた重クロロホルムでは反応がほとんど進行しないこと、安定化剤である銀箔が入っている重クロロホルムでは反応が進行しないことから、重クロロホルムが分解して発生した塩化水素または重塩化水素と微量

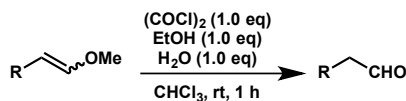
含まれている水分によって加水分解が進行していると考えられる。また、塩酸を用いた際に目的生成物の収率が低いことから、塩化水素と水の量関係が極めて重要であると考えられる。

そこで、このクロロホルムの分解を再現するべく、ホスゲン等価体として塩化オキサリルを用いることを考えた。塩化オキサリルも水との反応で塩化水素を発生させることができる。実際に反応を試みた結果、期待通りに加水分解は進行し良好な収率で目的とするアルデヒド **20** を得ることができた(Scheme3-4)。



Scheme 3-4

ここで溶媒として用いたクロロホルムは、安定化剤としてエタノールを含む市販のもの(Kanto 07278-81)をそのまま用いたが、エタノールによる加水分解反応への影響も考えられた。そこで、ベンズアルデヒド由来のメチルビニルエーテル(β -メトキシスチレン)を基質とし、安定化剤としてアミレン(2-ペンテン)を有する超脱水クロロホルム(Wako 031-21935)を用いて、水とエタノールの影響について検討した。その結果、エタノール非存在下では、ビニルエーテルの消費速度が非常に遅かったことから、エタノールは速やかな加水分解に必要であることがわかった。エタノールと塩化オキサリルより塩化水素が速やかに生成することが、原因として考えられる。エタノール 1 当量、水 1 当量存在下、各種ビニルエーテルの加水分解が室温で 1 時間で進行し、対応する 1 炭素増炭アルデヒドが収率良く得られることを確認した(Table 3-3)。



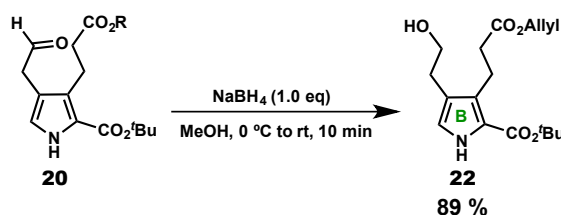
Entry	R	Yield / %
1	C ₆ H ₅	75
2	P(MeO)C ₆ H ₄	93
3	P(BnO)C ₆ H ₄	90
4	P(MeO ₂ C)C ₆ H ₄	79
5	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	89

Dehydrated chloroform stabilized by amylene
without ethanol was used as a solvent

Table 3-3

C 環ピロールアルデヒド由来のビニルエーテル **19** の場合、通常の条件で加水分解を行うと、*t*-ブチルエステル部分の加水分解も進行してしましたが、希釈条件にすることにより、収率良く増炭したアルデヒド **20** を得ることができた。

このアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元してアルコール **22** とすることで、従来別途合成していた *Za* 固定型 AB 環用の B 環へと変換することができた(Scheme3-5)。

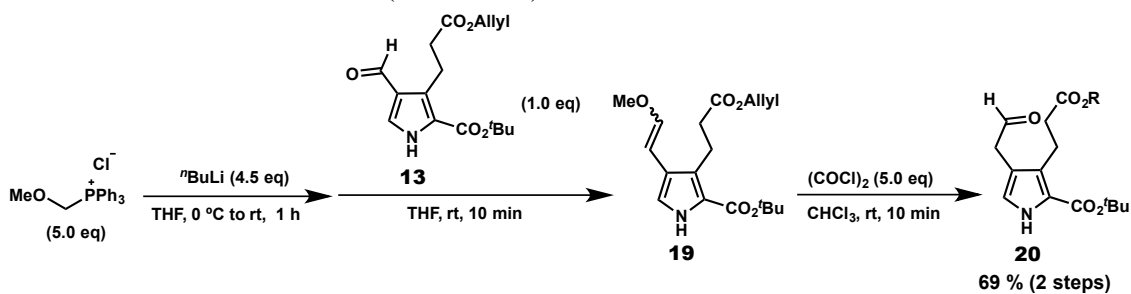


Scheme 3-5

第 2 節 立体固定型発色団合成への応用

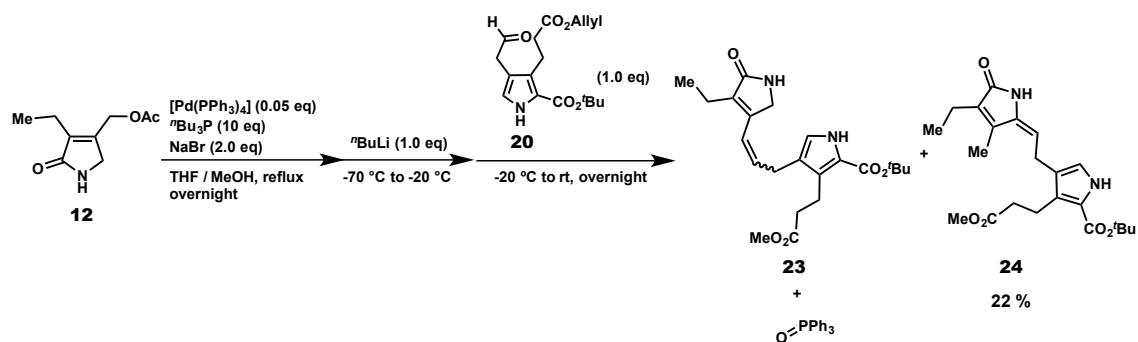
第 1 節で述べた官能基変換法は立体固定型 AB 環だけでなく立体固定型 CD 環合成にも適用できるものと考えた。すなわち、増炭したアルデヒド **20** を D 環部位との Wittig 反応に用いることで、従来合成していた 8 員環固定型 *Ea* 固定型 CD 環をより効率的に合成できるのではないかと考えた。より効率的に 8 員環固定型も合成することができれば、2 章で述べた 7 員環での *Ea* 固定型 CD 環合成と合わせることで、アポタンパク質に取り込ませた際の炭素鎖の違いによる影響の観察が可能となる。

C 環については検討の結果、Wittig 反応後精製を行わずに粗生成物の状態で、通常クロロホルム(エタノール安定化剤入り)中塩化オキサリルによる加水分解を行う手法が、スケールを上げた場合に有効であることがわかった(Scheme 3-6)。D 環は 2 章と同様の手法で合成した。



Scheme 3-6

C 環と D 環の Wittig 反応は 2 章と同様の手法で行った。その結果、目的とするカップリング体 **23** は得られたものの反応で生じるホスフィンオキシドとの分離が困難であった。また、副生成物として異なる位置で Wittig 反応が進行したジピロール **24** が得られた(Scheme 3-7)。



Scheme 3-7

この副生成物はホスホニウム塩を形成する際に異性化が進行し、望まない構造のホスホニウム塩が生成したためと考えられる (Figure 3-4)。

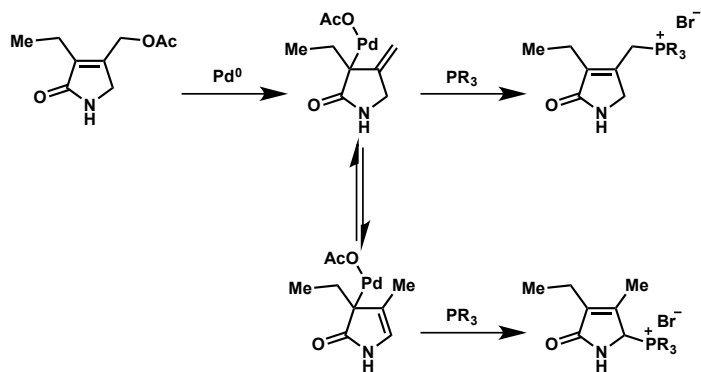
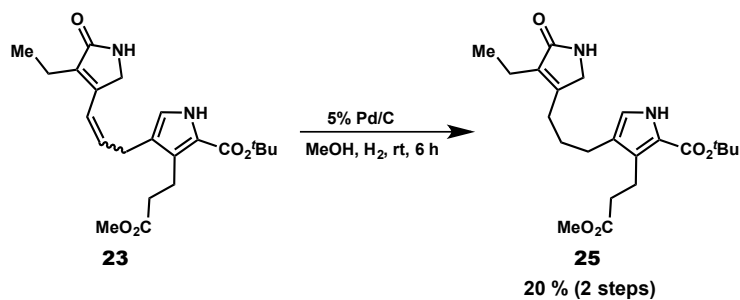


Figure 3-4

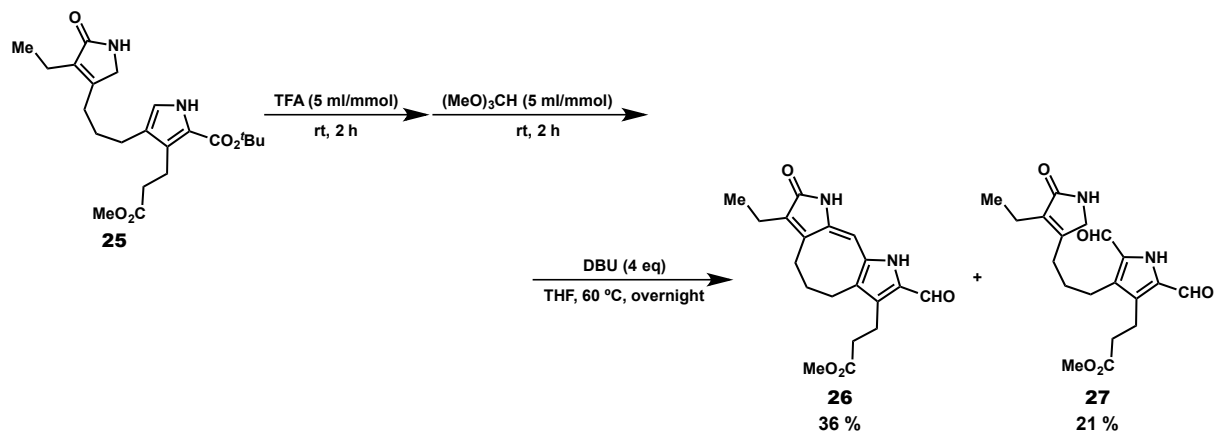
また、7 員環の場合ではこの副生成物は観察されず、未反応のアルデヒドが回収されていたことから、アルデヒド部分が 1 炭素分長くなったことで立体障害が小さくなったため異性化したホスホニウム塩とも反応したのではないかと考えられる。

得られたジピロール **23** の 2 重結合を還元すると目的のジピロール **25** が生成し、ホスフィンオキシドと分離することができ、収率は満足できるものではないが、単離精製することができた (Scheme 3-8)。



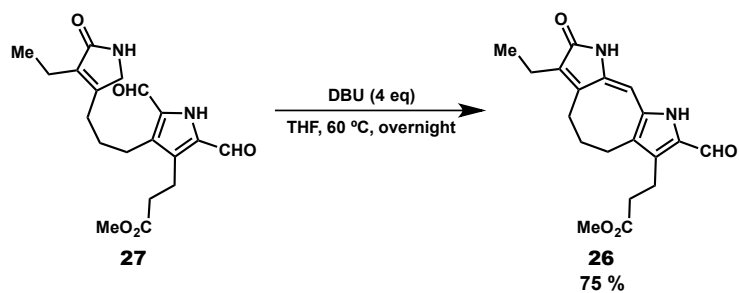
Scheme 3-8

単離したジピロール **25** に対して、従来の手法で環化を試みたところ目的とする環化体 **26** と中間体と考えられるジホルミル体 **27** がそれぞれ得られた(Scheme 3-9)。



Scheme 3-9

単離したジホルミル体 **27** は再度 DBU で処理することで環化体 **26** へと変換することができた(Scheme 3-10)。



Scheme 3-10

総 括

植物内に存在する光受容色素蛋白質フィトクロムは、特定波長の光(660 nm および 730 nm)を吸収し、可逆的に相互変換する二つの異性体 **Pr** 型及び **Pfr** 型で存在する。この光反応は「赤・遠赤色光可逆的反応」と呼ばれ、植物の発生や生長、分化等の様々な光形態形成を制御する上で重要な役割を果たしている。このフィトクロムは開環型テトラピロール(ビリル)を発色団として持ち、アポ蛋白質中のシステイン残基と A 環部分でチオエーテル結合した状態で存在している。また、光変換の過程で、発色団のピロール環同士を結合している架橋炭素の二重結合および単結合の周りで回転して、**Z**, **E**, *syn* または *anti* の立体配置並びに立体配座をとり得る。振動スペクトルは **Pr** 型、**Pfr** 型、またその中間状態におけるフィトクロム発色団の立体化学について間接的な知見を与えるが、それらのデータの解釈は不統一で、明瞭には解明されていない。

当研究室ではフィトクロム発色団の構造と機能を解明する目的で、植物フィトクロムの発色団である **PΦB** やシアノバクテリアフィトクロムの発色団である **PCB**、また、ある種のバクテリア内に含まれるフィトクロム様蛋白質の発色団である **BV** の合成、さらに種々の置換基修飾型 **PCB** や **BV** 誘導体の合成に成功し、それらの合成発色団とアポ蛋白質との *in vitro* 及び *in vivo* における再構成実験から、多くの興味深い知見を得てきた。

また発色団の立体化学をあらかじめ固定し、光異性化を不可能にすることができれば、発色団の構造がフィトクロムの機能に及ぼす影響を *in vitro* 及び *in vivo* において直接観察できるという考えから、**Pr** 型、**Pfr** 型の立体配座と立体配置を決定するために、立体化学を固定したフィトクロム発色団の合成を行い、**Pr** 型フィトクロム発色団の 5 位の立体化学は **Z-syn** (**5Zs**)、15 位の立体化学は **Z-anti** (**15Za**)であることを解明した。また **Pfr** 型では 15 位の立体化学は **E-anti** (**15Ea**)であることを解明したが、5 位の立体はアポ蛋白質の種類により異なり、**Agp1** においては **Z-anti** (**5Za**)、**Agp2** では **E-anti** (**5Ea**)であることを明らかにした。

これらの種々の立体固定型フィトクロム発色団の合成には、任意の長さの炭素鎖、種々の官能基を有するピロール化合物の合成が必要となる。しかし、これらの置換基修飾型ピロール化合物の合成において、置換基を変えるためには、出発となるピロール自体をその都度合成しなければならず、そのため、合成経路が直線型で多段階なものとなってしまう、また、合成初期の段階で種々の官能基を導入するため、その後の反応において副反応が起こりやすく、収率が低くなってしまうという問題があった。

そこで、単純なピロールから簡便な方法で種々のピロール化合物を合成することができれば、より効率的で柔軟な合成経路の開発が可能となると考え、ピロール化合物の酸化的官能基化について検討した。その結果、キノン系酸化剤が特異的な反応性を示すことを見出し、ピロール化合物の選択的酸化的官能基化を実現した。

第 1 章では *o*-Chloranil よるピロール化合物の酸化について述べた。

単純なピロール化合物を基質として用い、メタノール存在下 *o*-Chloranil による酸化反応を詳細に検討した結果、ピロール環が酸化された生成物であるピロリノンが高収率で得られた。この反応は 2 位の電子吸引基を *t*-ブチルエステルからトシル基にすると全く進行せず、3 位と 4 位の置換

基の影響は観察されなかった。また、ラジカル捕捉剤である TEMPO を加えても反応は進行することからラジカル経由の反応機構は考えにくく、脱水条件での反応において中間体と考えられる化合物が単離されたことから、イオンの反応機構を提案することができた。

次に、得られたピロリノンのメトキシ基の置換反応について検討した。その結果、触媒量の酢酸存在下 *p*-トルエンスルフィン酸を作用させることにより、トシルピロリノンへ変換することができた。このトシルピロリノンは、Wittig 型カップリング反応によりジピロールの合成に利用した。また、炭素-炭素結合形成を目的としたアリルトリメチルシランとの反応では、予期しなかった還元反応が進行した。この反応は、立体的に込み入った炭素中心の還元やアレンの合成に利用できると期待される。

第 2 章では 7 員環固定型 *Ea* 固定型発色団の合成について述べた。

鍵反応である DDQ を用いた 2 段階酸化反応は、実際の合成に適用するには使用する溶媒量が多いという問題があった。そこで、使用する試薬の当量と溶媒を検討し、トルエンを溶媒として用いることにより、収率を損なうことなく溶媒の使用量を 10 分の 1 以下に減らすことができた。得られた C 環アルデヒドと D 環イリドとの Wittig 反応を経る収束型合成ルートにより、7 員環 *Ea* 固定型 CD 環を得、15*Ea* 固定型 PCB 誘導体および BV 誘導体の合成を達成した。

第 3 章では立体固定型発色団の新規合成経路の開発について述べた。

DDQ による酸化生成物を用いて、*Za* 固定型 AB 環および 8 員環固定型 *Ea* 固定型 CD 環にそれぞれ必要な B 環および C 環前駆体の合成を試みた。

その結果、塩化オキサリルを用いる温和な条件でのビニルエーテルの加水分解反応を見出し、酸化生成物である B,C 環アルデヒドの 1 炭素増炭に成功した。増炭したアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することで B 環前駆体へと変換することができた。これにより、通常の B 環から 3 ステップで立体固定に必要な官能基を導入することが可能となった。また、増炭したアルデヒドを用いた D 環イリドとの Wittig 反応によるカップリングにより、8 員環固定型 *Ea* 固定型 CD 環を合成することができた。この手法により、共通の B,C 環から 2 種類の立体固定型発色団を作り分けることが可能となった。

以上述べたように、ピロール化合物の酸化的官能基化について、キノン系酸化剤が特異的な反応性を示すことを見出し、*o*-クロラニルを用いるとピロール環が酸化され、DDQ を用いるとピロール 4 位の側鎖が酸化されることを見出した。また、後者の酸化生成物を鍵中間体とした Wittig 反応と続く温和な条件でビニルエーテルの加水分解を行う手法を開発し、立体固定型発色団の収束的合成経路を開拓し、1 つの単純なピロールから 3 種類の立体固定型発色団誘導体の前駆体を合成することに成功した。

略号一覧

置換基の略号

Ac	Acetyl
ⁿ Bu	normal Butyl
^t Bu	tertiary Butyl
Et	Ethyl
Me	Methyl
ⁿ Oct	normal Octyl
ⁿ Pen	normal Pentyl
Ph	Phenyl
ⁱ Pr	Isopropyl
Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toulenesulufonyl)

反応式の略号

eq	equimolar amount
cat.	catalitic amount
quant.	quantitative yield
rt	room temperature

TLC	thin-layer chromatography
MS	molecular sieve

試薬の略号

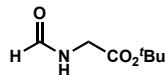
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TosMIC	Tosylmethylisocyanide
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TsH	<i>p</i> -toluenesulfinic acid

Experimental

The ^1H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-GX Lambda 400 and Lambda 300 NMR spectrometers. The chemical shifts were determined in the δ -scale relative to $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ($\delta = 0$) as an internal standard. The IR spectra were measured by a JASCO FT/IR-230 spectrometer and the MS spectra were recorded with Hitachi M-80, JEOL SX-102A or Bruker Daltonic micrOTOF- II mass spectrometers, respectively. All solvents were stored over drying agents. Thin-layer chromatography (TLC) and flash column chromatography were performed using Merck's silica gel 60 PF_{254} (Art. 7749) and Cica-Merck's silica gel 60 (No. 9385-5B), respectively. Commercially available reagents were used without further purification, unless otherwise noted.

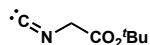
< Chapter 1 >

tert-butyl 2-methanamidoethanoate



Stirred formamide (162 g, 3.6 mol) with 3 M NaOMe in MeOH (150 ml, 0.45 mol) under N₂ for 15 min. After removing MeOH under reduced pressure over 2 h, *tert*-butyl 2-chloroethanoate (67.725 g, 0.45 mol) was added at room temperature. After stirring overnight, reaction was quenched with water and reaction mixture was partitioned between AcOEt and water. The organic extracts were washed with brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of solvent, the crude product was obtained as an oil.

tert-butyl 2-isocyanoethanoate



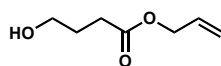
To the mixture of *tert*-butyl 2-methanamidoethanoate (31.8 g, 0.2 mol) and Et₃N (101 g, 1 mol) in Et₂O (320 ml), phosphoryl chloride (33.73 g, 0.22 mol) was added dropwise over 1 h at -5 °C. After stirring 2 h at -5 °C, reaction was quenched with ice and reaction mixture was partitioned between Et₂O and water. The organic extracts were washed by saturated aqueous solution of NaHCO₃ and with brine, and dried by Na₂SO₄. After evaporation of solvent, the residue was distilled, and the product was obtained as an oil.

Bp. 61 °C / 4 Torr

IR (neat) 2960, 2146, 1745, 1360, 1290, 1240, 1220, 1150, 930 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.51 (s, 9H), 4.07 (s, 2H) ppm.

Allyl 4-hydroxybutanoate



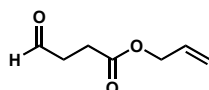
To the mixture of γ -butyrolactone (4.3 g, 0.05 mol) and water (12 ml, 0.65 mol), DBU (8.3 g, 0.055 mol) was added dropwise with stirring for 30 min, and then DMF (14 ml) was added. After stirring for 1 h, allylbromide (13.3 g, 0.11 mol) was added dropwise. After stirring for 3 h the reaction mixture was partitioned between EtOAc/Et₂O and water. The organic extracts were washed with brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of solvent, the crude product was obtained as a colorless oil.

IR (neat) 3419, 2954, 1733, 1439, 1374, 1321, 1255, 1169, 1062, 871 cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.90 (tt, 2H, J = 6.2, 7.2 Hz), 2.17 (br, 1H), 2.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.69 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 4.59 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.92 (ddt, 1H, J = 10.5, 17.2, 5.7 Hz) ppm.

MS (EI) m/z = 144 (M^+ , 0.39%), 143 (M^+-1 , 0.46), 74 (100), 57 (58.16).

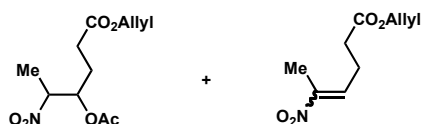
Allyl 4-oxobutanoate



To a solution of $(\text{COCl})_2$ (2.8 g, 22 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at -78°C , DMSO (3.12 g, 40 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added dropwise, followed by addition of allyl 4-hydroxybutanoate (2.88 g, 20 mmol) dropwise. Then triethylamine (10.1 g, 100 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) was added dropwise. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding ice. The reaction mixture was extracted with $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, and the organic extracts were washed with brine, dried by Na_2SO_4 . Then the solvent was evaporated to afford crude aldehyde as a colorless oil.

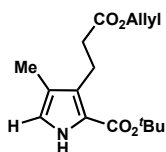
^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.67 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.82 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 4.60 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 10.4), 5.32 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 5.92 (ddt, 1H, J = 10.5, 17.1, 4.6 Hz), 9.82 (s, 1H) ppm.

Allyl 4-acetoxy-5-nitrohexanoate and ally 5-nitrohex-4-enoate



To a mixture of allyl 4-oxobutanoate (0.755 g, 5.3 mmol) and nitroethane (0.4 g, 10.6 mmol), Et_3N (0.1 g, 1 mmol) was added dropwise at 0°C , and the mixture was allowed to stir overnight at room temperature. Then DMAP (130 mg, 1 mmol) and THF (5 ml) were added and Ac_2O (0.6 ml, 6.3 mmol) was added dropwise at 0°C . After stirring for 4 h, the mixture was quenched by MeOH (2 ml) for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic extracts were washed with both a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and brine, and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated, and the product was isolated by flash column chromatography (SiO_2 , Hex/EtOAc = 3/1, v/v) to give a mixture of acetate and nitro olefin (800 mg).

***tert*-butyl 3-(3-allyloxy-3-oxopropyl)-4-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate**



To a solution of *tert*-butyl isocyanoacetate (1.27 g, 9 mmol) in MeCN (10 ml), DBU (2.95 ml, 19.8 mmol) was added at - 40 °C under N₂, followed by dropwise addition of a mixture of allyl 4-acetoxy-5-nitrohexanoate and allyl 5-nitrohex-4-enoate (1.98 g, 9 mmol) in MeCN (5 ml). After stirring overnight at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of NaHSO₃, a solution of NaHCO₃, and brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated, and the residue was separated by flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 4/1, v/v) to give compound **1a** (2.11 g, 80%) as white crystals.

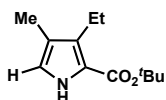
Mp 49 °C (from Hex)

IR (KBr) = 3320, 2977, 1720, 1685, 1455, 1408, 1368, 1243, 1135, 1050, 933, cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.56 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.78 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 3.03 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.18 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.58 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 5.24 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.32 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.92 (ddt, 1H, *J* = 18.4, 11.6, 5.9 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 8.57 (br, 1H) ppm

HRMS (TOF) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 340.1775. Calcd for C₁₉H₂₈NO₆: 340.1760.

***tert*-butyl 3-ethyl-4-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate**

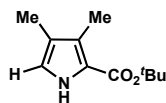


The procedure used for **1a** was followed with *tert*-butyl isocyanoacetate (0.804 g, 5.7 mmol), DBU (1.91 g, 12.54 mmol), 2-nitropent-2-ene (1.0 g, 5.7 mmol).

IR (KBr) = 3320, 2971, 2931, 2871, 1672, 1400, 1281, 1146, 1110 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.12 (t, 3H, *J* = 7.41 Hz), 1.56 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.74 (q, 2H, *J* = 7.44 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.04 Hz), 8.63 (br, 1H) ppm

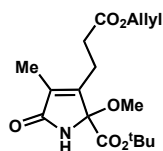
HRMS (FAB) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 196.13308. Calcd for C₁₂H₁₉NO₂: 196.13375

***tert*-butyl 3,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**

The procedure used for **1a** was followed with *tert*-butyl isocyanoacetate (1.41 g, 10 mmol), DBU (32.8 ml, 22 mmol), 2-nitrobut-2-ene (0.701 g, 10 mmol).

IR (KBr) = 3325, 2973, 2927, 2866, 1663, 1462, 1401, 1283, 1148, 1110 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.64 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.63 (d, 1H, J = 2.28 Hz), 8.73 (br = 1H) ppm

tert*-butyl*3-(3-(allyloxy)-3-oxopropyl)-2-methoxy-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****[Procedure]** (Table1-1 entry 1)

To a solution of *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol) in CH_2Cl_2 (12 ml), MeOH (0.12 ml, 3 mmol) and a solution of **1a** (88 mg, 0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) were successively added at rt under a nitrogen atmosphere. After stirring for 20 h at rt, the reaction mixture was passed through basic aluminium oxide (Merck 1076) to remove the catechol and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The residue was separated by TLC (SiO_2 , hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (52 mg, 51% yield) as an oil.

IR (neat) = 3320 2979, 2935, 1736, 1449, 1371, 1255, 1170, 1113 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.48 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 2.55 – 2.77 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.28 (dd, 1H, J = 17.4, 1.5 Hz), 5.90 (ddt, 1H, J = 17.4, 10.5, 5.9 Hz), 6.47 (br, 1H) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 8.6, 21.0, 27.7, 31.2, 50.6, 65.4, 84.0, 91.6, 118.5, 131.9, 133.6, 149.4, 166.3, 172.0, 173.4 ppm.

HRMS (FAB) ($\text{M}^+ + 1$), Found: m/z 340.17542. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_6$: 340.17601

[Procedure] (Table1-1 entry 2)

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.06 ml, 1.5

mmol), **1a** (88 mg, 0.3 mmol).

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (59 mg, 58% yield) as an oil.

[Procedure] (Table1-1 entry 3)

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.04 ml, 0.9 mmol), **1a** (88 mg, 0.3 mmol).

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (59 mg, 58% yield) as an oil.

[Procedure] (Table1-1 entry 4)

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1a** (88 mg, 0.3 mmol).

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (62 mg, 61% yield) as an oil.

[Procedure] (Table1-1 entry 5)

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (148 mg, 0.6 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1a** (88 mg, 0.3 mmol).

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (28 mg, 27% yield) as an oil.

[Procedure] (Table1-1 entry 6)

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (296 mg, 1.2 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1a** (88 mg, 0.3 mmol).

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (58 mg, 57% yield) as an oil.

[Procedure]

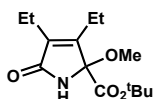
To a solution of *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol) and MS3A (500 mg) in CH₂Cl₂ (12 ml), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol) and a solution of **1a** (88 mg, 0.3 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) were successively added at rt under a nitrogen atmosphere. After stirring for 20 h at rt, the reaction mixture was passed through basic aluminium oxide (Merck 1076) to remove the catechol and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2a** (33 mg, 32% yield) and **3a** (21 mg, 20%) as an oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.44 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 2.53 – 2.69 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.28 (dd, 1H, J = 17.4, 1.5 Hz), 5.90 (ddt, 1H, J = 17.4, 10.5, 5.9 Hz) ppm

HRMS (FAB) ($\text{M}^+ + 1$), Found: m/z 354.19234. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_6$: 354.19166

***tert*-butyl 3,4-diethyl-2-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (2.22 g, 9 mmol), MeOH (0.24 ml, 6 mmol), **1b** (670 mg, 3 mmol), CH_2Cl_2 (150 ml)

The residue was separated by flash column chromatography (basic aluminium oxide (Merck 1076), hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2b** (641 mg, 78% yield) as an oil.

IR (neat) 3225, 3092, 2976, 2937, 2878, 1736, 1709, 1460, 1394, 1369, 1287, 1256, 1161, 1117, 1061, 1002, 844, 824, 788 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.46 (s, 9H), 2.31 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.36 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 3.17 (s, 3H), 6.24 (br, 1H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 12.1, 12.8, 16.4, 18.1, 27.2, 50.0, 82.7, 91.2, 137.2, 152.1, 166.4, 173.9 ppm.

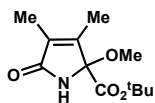
HRMS (FAB) ($\text{M}^+ + 1$). Found: m/z 270.17018. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 270.17053.

[Procedure]

To a solution of *o*-chloranil (111 mg, 0.45 mmol) and TEMPO (69 mg, 0.45 mmol) in CH_2Cl_2 (7 ml), MeOH (0.012 ml, 0.3 mmol) and a solution of **1b** (33 mg, 0.15 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) were successively added at rt under a nitrogen atmosphere. After stirring for 20 h at rt, the reaction mixture was passed through basic aluminium oxide (Merck 1076) to remove the catechol and the solvent was evaporated under reduced pressure.

The residue was separated by TLC (SiO_2 , hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2b** (32 mg, 79% yield) as an oil.

***tert*-butyl 2-methoxy-3,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1c** (59 mg, 0.3 mmol)

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2c** (59 mg, 82% yield) as an oil.

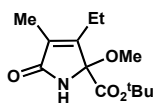
IR (neat) = 3239, 3094, 2980, 2934, 1712, 1455, 1393, 1370, 1344, 1279, 1257, 1160, 1111, 1031, 916 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.47 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 6.34 (br, 1H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 8.3, 10.7, 27.7, 50.1, 83.6, 91.5, 132.0, 147.5, 166.2, 173.8 ppm.

HRMS (FAB) (M⁺+1), Found: *m/z* 242.13961. Calcd for C₁₂H₂₀NO₄: 242.13923

***tert*-butyl 3-ethyl-2-methoxy-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1d** (63 mg, 0.3 mmol)

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v) to give **2d** (60 mg, 80% yield) as an oil.

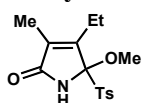
IR (neat) = 3240, 3091, 2978, 2936, 1711, 1457, 1394, 1370, 1290, 1252, 1160, 1113, 999, 841 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.15 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.37 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.16 (s, 3H), 6.18 (br, 1H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 8.5, 11.8, 18.7, 27.8, 50.5, 83.6, 91.5, 132.1, 153.3, 166.5, 174.0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) (M+Na), Found: *m/z* 278.13627. Calcd for C₁₃H₂₁NNaO₄: 278.13628.

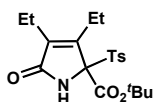
4-ethyl-5-methoxy-3-methyl-5-tosyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one



[Procedure]

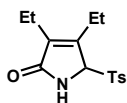
The procedure used for **2a** was followed with *o*-chloranil (222 mg, 0.9 mmol), MeOH (0.024 ml, 0.6 mmol), **1e** (79 mg, 0.3 mmol)

The residue was separated by TLC (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1, v/v). **2e** was not obtained and **1e** (62 mg, 78%) was recovered.

***tert*-butyl 3,4-diethyl-5-oxo-2-tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****[Procedure]**

To a mixture of **2b** (27 mg, 0.1 mmol), TsH (62 mg, 0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), AcOH (1.2 mg, 0.02 mmol) was added. After refluxing for 1 h, the solvent was evaporated and residue was extracted with AcOEt/H₂O. The organic layer was washed by brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was separated by TLC (SiO₂, CHCl₃/AcOEt/EtOH = 40/8/1, v/v/v) to give **4b** (33 mg, 84%) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.72 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.59 (s, 9H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (dq, 1H, *J* = 29, 7.6 Hz), 3.04 (dq, 1H, *J* = 29, 7.6 Hz), 6.68 (br, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz) ppm

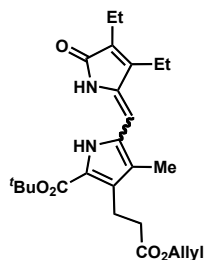
3,4-diethyl-5-tosyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one**[Procedure]**

To a mixture of **2b** (27 mg, 0.1 mmol), TsH (124 mg, 0.8 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), AcOH (1.2 mg, 0.02 mmol) was added. After refluxing for 1 h, the solvent was evaporated and residue was extracted with AcOEt/H₂O. The organic layer was washed by brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was separated by TLC (SiO₂, CHCl₃/AcOEt/EtOH = 40/8/1, v/v/v) to give **5b** (20 mg, 65%) as an oil.

実験項

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.61 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.94-2.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (dq, 1H, J = 15.2, 7.6 Hz), 2.68 (dq, 1H, J = 15.2, 7.6 Hz), 6.50 (br, 1H), 7.30 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz) ppm

***tert*-butyl 3-(3-(allyloxy)-3-oxopropyl)-5-((3,4-diethyl-5-oxo-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ylidene)methyl)-4-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

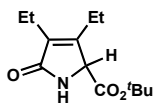
To a mixture of **5b** (20 mg, 0.068 mmol) and **A** (21 mg, 0.068 mmol) in THF (5 ml), PBU_3 (0.037 ml, 0.15 mmol) and DBU (0.011 ml, 0.075 mmol) were added dropwise at 0°C . After stirring 18 h at rt, solvent was evaporated and residue was extracted AcOEt/ H_2O . The organic layer was washed by saturated aqueous NaHSO_3 , NaHCO_3 , and brine, then dried by Na_2SO_4 . The solvent was removed and the residue was separated by a flash column chromatography (SiO_2 , Hex/AcOEt = 2/1, v/v) to give **7Ab** (21 mg, 68%) as mixture of *E/Z* isomers (63/37)

(*Z*):

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.12 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.56 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.41 (q, 2H, J = 7.6), 2.50-2.60 (m, 4H), 3.01 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.28 (dd, 1H, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.90 (ddt, 1H, J = 10.5, 17.2, 5.9 Hz), 5.94 (s, 1H), 8.75 (br, 1H), 9.36 (br, 1H) ppm

(*E*):

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.92 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.12 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.57 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, J = 7.3), 2.34-2.58 (m, 4H), 3.02 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.58 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 5.23 (dd, 1H, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.30 (dd, 1H, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.90 (ddt, 1H, J = 10.5, 17.2, 5.8 Hz), 5.90 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 8.71 (br, 1H) ppm

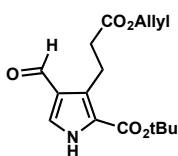
***tert*-butyl 3,4-diethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****[Procedure]**

To solution of **2b** (27 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), Allyltrimethylsilane (0.02 ml, 0.15 mmol) and TFA (0.01 ml, 0.13 mmol) were added at room temperature. After stirring for 5 d at rt, reaction mixture was extracted AcOEt/H₂O. The organic layer was washed by brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was separated by TLC (SiO₂, Hex/AcOEt = 1/1, v/v) to give **6b** (18 mg, 74%) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.10 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.41 (m, 4H), 4.44 (s, 1H), 6.16 (br, 1H) ppm

[Procedure]

To solution of **2b** (27 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), Allyldimethylphenylsilane (26 mg, 0.15 mmol) and TFA (0.01 ml, 0.13 mmol) were added at room temperature. After stirring for 1 d at rt, reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and reaction mixture was extracted CHCl₃/H₂O. The organic layer was washed by brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was separated by TLC (SiO₂, CHCl₃/AcOEt/EtOH = 40/8/1, v/v/v) to give **6b** (9 mg, 38%) as an oil.

< Chapter 2 >***tert*-butyl 3-(3-(allyloxy)-3-oxopropyl)-4-formyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****[Procedure]**

To a solution of **1a** (879 mg, 3 mmol) in toluene (12 ml), MeOH (1.2 ml, 30 mmol), DDQ (1.4 g, 6.2 mmol) was added portionwise at room temperature. After stirring for 48 h at room temperature, reaction mixture was filtered and extracted with AcOEt and water, then combined extracts were washed with sat. aq. NaHSO₃, sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc = 2/1, v/v) to give aldehyde **13** (720 mg, 78% yield) as a solid.

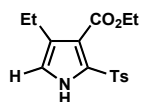
IR (KBr) = 3267, 3009, 2981, 2931, 2881, 1742, 1700, 1664, 1559, 1418, 1393, 1296, 1141, 1052 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ = 1.55 (s, 9H), 2.61 (d, 2H, J = 7.87 Hz), 3.36 (d, 2H, J = 7.87 Hz), 4.56 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.28 (dd, 1H, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.90 (ddt, 1H, J = 17.2, 10.5, 5.9 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 3.66 Hz), 9.91 (s, 1H), 10.0 (br, 1H) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 20.4, 28.3, 35.0, 65.0, 82.5, 118.1, 123.1, 125.6, 129.1, 129.8, 132.2, 160.9, 172.4, 186.0 ppm.

HRMS (FAB) ($\text{M}^+ + 1$), Found: m/z 308.15049. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: 308.14979.

Ethyl 4-ethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate



[Procedure]

To the solution of 50% ethyl glyoxalate in toluene (11.2 ml, ca 50 mmol) and 1-nitropropane (5.4 ml, 60 mmol), 1.4 ml of Et_3N (10 mmol) was added dropwise at room temperature. The reaction solution was allowed to reflux for 3 min. After the temperature was back to room temperature, the solution was stirred for 3h, followed by addition of DMAP (1.2 g, 10 mmol) then Ac_2O (7.1 ml, 75 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 4 h, the reaction was quenched by addition of 1 eq of MeOH (2 ml) at 0 °C for 5 min stirring. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between EtOAc and water and the organic extracts were washed by a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , brine, and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude mixture was obtained as a yellow oil.

(Note: It was found that the old commercial ethyl glyoxalate solution contained only 0.3 % of aldehyde form due to the polymerization of ethyl glyoxalate. It was reported that the polymer form could be converted back to the aldehyde by refluxing the solution. So it is better to adjust the refluxing time according to the practical content of the ethyl glyoxalate solution.)

To a solution of tosylmethyl isocyanide (TosMIC) (7.8 g, 40 mmol) in MeCN (14 ml) at - 40 °C, DBU (12 g, 80 mmol) in MeCN (6 ml) was added dropwise, followed by addition of a solution of crude mixture (9.5 g, ca. 40 mmol) in MeCN (12 ml). After stirring at room temperature for 4 h, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between EtOAc and Water. The organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHSO_3 , NaHCO_3 , brine, and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the residue was separated by flash column chromatography (SiO_2 , Hex/EtOAc = 4/1, v/v) to give **8** (7.5 g, 59%) as yellow oil.

IR (neat) = 3308, 2977, 2935, 2875, 1715, 1490, 1447, 1367, 1318, 1259, 1205, 1146, 1086, 1050, 813, 680

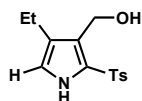
cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ = 1.16 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.68 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 4.22 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 6.77 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 9.73 (br, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.0, 14.1, 19.6, 21.4, 60.2, 116.6, 119.7, 127.6, 129.2, 129.4, 131.5, 138.2, 143.9, 162.8 ppm.

HRMS (FAB) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 322.11176. Calcd for C₁₆H₂₀SN₂O₄: 322.11130.

4-Ethyl-3-hydroxymethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrole



[Procedure]

To a solution of **8** (2.4 g, 7.5 mmol) in THF (38 ml), LiAlH₄ (584 mg, 15 mmol) was added portionwise at 0 °C. After stirring at room temperature overnight, 0.48 ml of H₂O, 0.96 ml of 0.1 M NaOH aqueous solution then another 1.32 ml of H₂O was added carefully at 0°C. After stirring back to room temperature for about 30 min, the white precipitate was filtered out with celite and the filtrate was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 1/1, v/v) to give **9** (1.3 g, 65%) as a yellow oil.

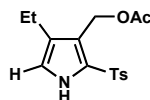
IR (neat) = 3511, 3314, 2965, 2927, 1596, 1494, 1455, 1379, 1301, 1218, 1185, 1138, 1084, 1030, 996 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.15 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.47 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.47 (br, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 9.48 (br, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.6, 17.9, 21.4, 54.3, 120.5, 124.4, 126.5, 127.2, 127.8, 129.9, 139.2, 144.0 ppm.

HRMS (FAB) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 280.10060. Calcd for C₁₄H₁₈SN₂O₃: 280.10074.

4-Ethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-ylmethyl acetate



[Procedure]

To a mixture of **9** (3.1 g, 11.3 mmol) and DMAP (267 mg, 2.3 mmol) in THF (40 ml), Ac₂O (1.13 ml, 11.3 mmol) was added dropwise at 0 °C. After stirring at 0°C for 1 h, the solvent was removed under

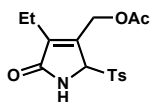
reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc and water and the organic extracts were washed by a saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine, and dried over Na₂SO₄. After evaporation of solvent, residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 2/1, v/v) to give **10** (2.2 g, 61%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ = 1.13 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.43 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 5.17 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 9.08 (br, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.3, 18.0, 20.8, 21.5, 55.9, 119.9, 120.9, 126.1, 126.9, 129.2, 129.8, 139.4, 143.9, 170.7 ppm.

HRMS (FAB) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 322.11105. Calcd for C₁₆H₂₀NO₄: 322.11130.

4-ethyl-5-oxo-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-ylmethyl acetate



[Procedure]

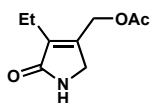
To a solution of **10** (2.2 g, 6.9 mmol) in CH₂Cl₂ (35 ml), 1.5 eq of *m*CPBA (2.5 g, 70%) was added portionwise at 0 °C. After stirring at room temperature overnight, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHSO₃ at 0 °C. After stirring at room temperature for 10 min, the precipitate was filtered out with celite and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic extracts were washed by a saturated aqueous solution of NaHSO₃, NaHCO₃, brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 1/1, v/v) to give **11** (2.1 g, 88%).

IR (KBr) 3194, 3081, 2977, 2936, 2905, 1740, 1728, 1710, 1596, 1457, 1401, 1370, 1321, 1303, 1249, 1165, 1135, 1083, 1024, 834, 817 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.64 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.05–2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.02 (dd, 2H, *J* = 19.7, 13.8 Hz), 5.45 (s, 1H), 6.45 (br, 1H), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz) ppm.

HRMS (FAB) (*M*⁺+1), Found: *m/z* 338.10651, Calcd for C₁₆H₂₀NO₅: 338.10621.

4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-ylmethyl acetate



[Procedure]

To a solution of **11** (888 mg, 2.6 mmol) in 10 ml of THF, 1 eq of NaBH₄ (98 mg) in EtOH (3 ml) was

added dropwise at 0 °C. After stirring for about 10 min at room temperature, the reaction solution was poured into a solution of Et₂O/Hex (2/1, v/v). The precipitate was filtered out with celite. The filtrate was evaporated, and the residue was mixed with Et₂O for 10 min. The precipitate was filtered out, and the filtrate was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue was used directly in the next reaction without purification, or separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 1/2, v/v) to give **12** (291 mg, 61%).

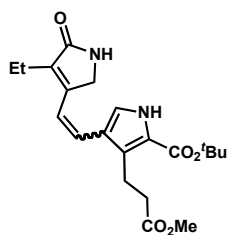
IR (neat) = 3261, 2971, 2936, 2876, 1743, 1688, 1454, 1373, 1313, 1228, 1181, 1031, 978, 907, 779 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 2.11 (s, 3H), 2.36 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 3.93 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.87 (br, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.3, 17.0, 20.7, 47.2, 58.9, 137.8, 145.4, 170.6, 174.7 ppm.

HRMS (FAB) (M^+ +1), Found: m/z 184.09742, Calcd for C₉H₁₄NO₃: 184.09737.

***tert*-butyl 4-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)-vinyl]-3-(2-methoxy-carbonyl-ethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

To a mixture of **12** (91 mg, 0.5 mmol) and Bu₃P (1.2 ml, 5 mmol) in THF (6 ml), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol) and NaBr (103 mg, 1 mmol) in MeOH (6 ml) was added. After refluxing overnight, the solution was cooled to -40 °C followed by addition of *n*-BuLi/Hex (1 eq). As the solution was gradually warmed up to -10 °C, formyl pyrrole **8a** (153 mg, 0.5 mmol) in THF (2 ml) was added. After stirring at room temperature overnight, the solvent was evaporated and the residue was extracted with AcOEt/H₂O. The organic layer was washed by aq NH₄Cl and brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 1/2, v/v) to give **14** (62 mg, 32%) as mixture of *E/Z* isomers (1/2)

IR (KBr) = 3231, 2971, 2931, 2872, 1737, 1686, 1558, 1393, 1367, 1293, 1253, 1176, 1130, 1053, 722, 695 cm⁻¹.

HRMS (FAB) (M^+ +1), Found: m/z 389.20822 Calcd for C₂₁H₂₉N₂O₅: 389.20765.

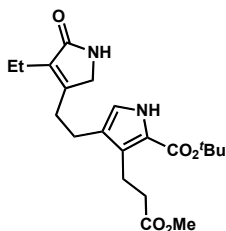
(*E*)

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.14 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.59 (s, 9H), 2.44 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.15 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.67 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.28 (br, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 6.810 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 9.33 (br, 1H) ppm.

(*Z*)

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.07 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.58 (s, 9H), 2.35 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 2.54 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 6.44 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 6.88 (br, 1H), 9.32 (br, 1H) ppm.

***tert*-Butyl 4-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)-ethyl]-3-(2-methoxycarbonylethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**

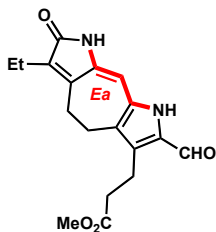


[Procedure]

To a solution of **14** in MeOH, 0.1 eq of 5% Pd/C was added. After stirring under 1 atm H_2 atmosphere for 4 h, the black catalyst was filtered out with celite and the filtrate was evaporated to obtain product **15** as oil.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.05 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.57 (s, 9H), 2.26 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.64 (m, 4H), 3.99 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.22 (br, 1H), 6.63 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.92 (br, 1H) ppm.

3-(7-Ethyl-2-formyl-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-3*H*-3,5-diaza-cyclopenta[*f*]azulen-1-yl)-propionic acid methyl ester



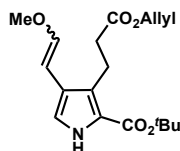
[Procedure]

The crude was treating with TFA at room temperature for 2h, followed by addition of methyl orthoformate for another 2 h reaction. After removing the solvents, the residue was dissolved in 3 ml THF, followed by addition of 3 eq of DBU. After stirring at 50 °C overnight, the solvent was removed and the residue was extracted with AcOEt/H₂O, then washed with aq NH₄Cl and brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the residue was separated by a flash column chromatography (SiO₂, Hex/EtOAc = 1/2, v/v) to give **24** (50% yield) as a yellow solid.

Mp. 120 °C (from CHCl₃)

IR (KBr) 3222, 2961, 2931, 2867, 1734, 1698, 1674, 1610, 1446, 1366, 1270, 1203, 1173, 1130, 1056, 1034 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 2.40 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.72 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.06 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.67 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.99 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.04 (br, 1H) ppm.

< Chapter 3 >***tert*-butyl 3-(3-(allyloxy)-3-oxopropyl)-4-(2-methoxyvinyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate****[Procedure]**

To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (3.42 g, 10.0 mmol) in THF (30 mL), *n*-BuLi (3.28 mL of 2.65 M solution in hexane, 8.7 mmol) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Aldehyde **13** (431 mg, 1.4 mmol) in THF (5 mL) was added to the resulting solution and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of a sat. aqueous solution of NH₄Cl and the mixture was subsequently extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with water and brine, dried by Na₂SO₄ and condensed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 6/1 to 3/1, v/v) to give *E*- and *Z*-mixture of the vinyl ether **19** (354 mg, 75% yield, *E/Z* = 1/2) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): (*E*) δ = 1.56 (s, 9H), 2.58 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.65 (s, 3H), 4.58 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 5.22 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 5.63 (d, 1H, J = 12.8

Hz), 5.92 (ddt, 1H, $J = 17.3, 10.6, 5.5$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 8.81 (br, 1H) ppm.

(**Z**) $\delta = 1.56$ (s, 9H), 2.55 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.08 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.75 (s, 3H), 4.58 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 5.219 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.224 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J = 17.3$ Hz), 5.92 (ddt, 1H, $J = 17.3, 10.6, 5.5$ Hz), 6.07 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 8.87 (br, 1H) ppm.

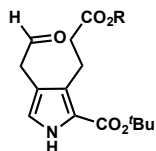
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta =$ (**E**) 20.6, 28.4, 35.5, 56.3, 64.9, 81.0, 95.9, 116.9, 118.0, 120.5, 120.8, 126.6, 132.3, 147.5, 161.0, 172.8 ppm.

(**Z**) 20.3, 28.4, 35.5, 60.1, 64.9, 80.9, 96.6, 118.0, 119.1, 119.8, 121.9, 126.2, 132.3, 145.5, 161.1, 172.9 ppm.

IR (neat) 3312, 2977, 2933, 1736, 1685, 1663, 1560, 1455, 1401, 1368, 1288, 1259, 1130, 1050, 987, 941, 781 cm^{-1}

HRMS (DART): m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811; $[M+H]^+$; found: 336.1803.

***tert*-butyl 3-(3-(allyloxy)-3-oxopropyl)-4-(2-oxoethyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



To a solution of vinyl ether **19** (63 mg, 0.2 mmol) in CHCl_3 (5.5 mL), oxalyl chloride (25 mg, 0.2 mmol) in CHCl_3 (0.5 mL) was added at room temperature. To this reaction mixture, ethanol (11 μL , 0.2 mmol) and H_2O (4 μL , 0.2 mmol) were subsequently added and the whole was stirred at room temperature. After 0.5 h, the reaction was quenched by the addition of sat. aqueous solution of NaHCO_3 and the mixture was subsequently extracted with CHCl_3 . The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and condensed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 4/1$ to $2/1$, v/v) to give aldehyde **20** (53 mg, 83% yield) as an oil.

IR (neat) 3312, 2977, 2935, 1727, 1685, 1508, 1456, 1409, 1368, 1289, 1172, 1132 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.58$ (s, 9H), 2.59 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.97 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.59 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz), 4.56 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 5.22 (dd, 1H, $J = 11.9, 1.5$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.5$ Hz), 5.89 (ddt, 1H, $J = 15.9, 11.9, 5.6$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 9.41 (br, 1H), 9.68, (t, 1H, $J = 1.8$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 20.3, 28.4, 35.2, 40.1, 65.0, 81.3, 114.6, 118.1, 120.9, 121.2, 128.2, 132.2, 160.7, 172.7, 199.4$

HRMS (DART): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 322.1655; $[M+H]^+$; found: 322.1651.

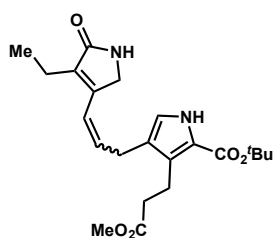
One-pot procedure

To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (2.09 g, 6.1 mmol) in THF (20 mL), *n*-BuLi (2.08 mL of 2.65 M solution in hexane, 5.5 mmol) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Aldehyde **13** (375 mg, 1.2 mmol) in THF (5 mL) was added to the resulting solution and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. The reaction was quenched by the addition of a sat. aqueous solution of NH₄Cl and the mixture was subsequently extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with water and brine, dried by Na₂SO₄ and condensed under reduced pressure. The residue was dissolved in CHCl₃ (36 mL) and oxalyl chloride (774 mg, 6.1 mmol) in CHCl₃ (2 mL) was added at room temperature. After 0.5 h, the reaction was quenched by the addition of sat. aqueous solution of NaHCO₃ and the mixture was subsequently extracted with CHCl₃. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and condensed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/Et₂O = 4/1 to 2/1, v/v) to give aldehyde **20** (392 mg, 69% yield in 2 steps) as an oil.

General Procedure for Hydrolysis of Vinyl Ether (Table 3-3):

To a solution of vinyl ether (0.5 mmol) in CHCl₃ (4.5 mL), oxalyl chloride (63 mg, 0.5 mmol) in CHCl₃ (0.5 mL) was added at room temperature. To this reaction mixture, ethanol (29 mL, 0.5 mmol) and H₂O (9 mL, 0.5 mmol) were subsequently added and the whole was stirred at room temperature. After reaction completion (monitored by TLC), the reaction was quenched by the addition of sat. aqueous solution of NaHCO₃ and the mixture was subsequently extracted with CHCl₃. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and condensed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography.

tert-butyl 4-(3-(4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)allyl)-3-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate

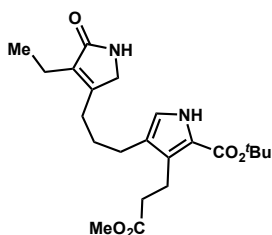


[Procedure]

To a mixture of **12** (49 mg, 0.27 mmol) and *n*-Bu₃P (0.64 mL, 2.67 mmol) in THF (3.2 mL), Pd(PPh₃)₄ (15.5 mg, 0.005 mmol) and NaBr (55 mg, 0.52 mmol) in MeOH (3.2 mL) was added. After refluxing overnight, the solution was cooled to −40 °C followed by addition of *n*-BuLi (0.17 mL of 1.6 M solution in hexane, 0.26 mmol). As the solution was gradually warmed up to −10 °C, aldehyde (86 mg, 0.26 mmol) in

THF (1 ml) was added. After stirring at room temperature overnight, the solvent was evaporated and the residue was partitioned between EtOAc and water. The organic extracts were washed by aq NH₄Cl and brine, then dried by Na₂SO₄. The solvent was removed and the residue was purified by a flash column chromatography (SiO₂, Hexane/EtOAc = 1/2, v/v) to give **23** (58 mg) as an oil.

***tert*-butyl 4-(3-(4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)propyl)-3-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate**



[Procedure]

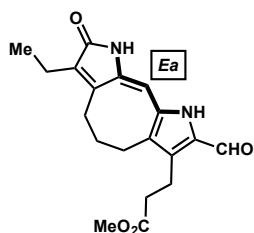
To a solution of **23** (38 mg, 0.094 mmol) in MeOH (3 ml), 5% Pd/C (19 mg) was added. After stirring under hydrogen atmosphere (1 atm) for 6 h, the catalyst was filtered through a pad of celite and the solvent was removed and the residue was purified by a TLC (SiO₂, Hexane/Acetone = 2/1, v/v) to give hydrogenated product **25** (23 mg, 20% yield in 2 steps).

IR (neat) = 3334, 2974, 2934, 2866, 1732, 1681, 1558, 1540, 1507, 1455, 1405, 1368, 1297, 1248, 1224, 1185, 1140, 1059, 1031 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.07 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.57 (s, 9H), 1.67–1.75 (m, 2H), 2.27 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.43 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.48 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.99 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.99 (br, 1H) 9.20 (br, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.5, 16.7, 20.5, 24.8, 27.6, 28.4, 29.8, 35.3, 48.2, 51.5, 81.0, 119.2, 120.7, 124.0, 127.4, 134.1, 152.6, 160.1, 173.6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) (M+Na), Found: *m/z* 427.2203. Calcd for C₂₂H₃₂N₂NaO₅: 427.2203.

(E)-methyl**3-(7-ethyl-2-formyl-8-oxo-1,4,5,6,8,9-hexahydrocycloocta[1,2-*b*:7,6-*b'*]dipyrrol-3-yl)propanoate****[Procedure]**

The dipyrrole **25** (37 mg, 0.092 mmol) was treating with TFA (0.46 ml) at room temperature for 2 h, followed by addition of methyl orthoformate (0.46 ml) for another 2 h reaction. After removing the solvents, the residue was dissolved in 4.6 ml THF, followed by addition of DBU (56 mg, 0.37 mmol). After stirring at 60 °C overnight, the solvent was removed and the residue was extracted with AcOEt/H₂O, then washed with aq NH₄Cl and brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the residue was separated by a TLC (SiO₂, Hexane/AcOEt = 1/2, v/v) to give locked dipyrrole (11 mg, 36% yield, in 3 steps) as a yellow solid and diformylintermediate (6.9 mg, 21% yield, in 3 steps).

Obtained diformylintermediate (6.9 mg, 0.019 mmol) was treated with DBU (11.6 mg, 0.076 mmol) in THF (1 ml). After stirring at 60 °C overnight, the solvent was removed and the residue was extracted with AcOEt/H₂O, then washed with aq NH₄Cl and brine, dried by Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the residue was separated by a TLC (SiO₂, Hexane/AcOEt = 1/2, v/v) to give locked dipyrrole (4.9 mg, 75% yield, in 3 steps) as a yellow solid.

IR (KBr) 3236, 2932, 2857, 1737, 1682, 1620, 1557, 1495, 1455, 1373, 1260, 1219, 1157, 1050 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.11 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.97 (quint, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.61 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.68 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 9.10 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.77 (br, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.3, 16.4, 19.0, 21.4, 22.8, 33.0, 36.1, 51.5, 100.7, 124.3, 129.4, 133.1, 135.1, 136.6, 140.7, 142.7, 171.9, 173.0, 177.5

HRMS (ESI-TOF) (M+Na), Found: *m/z* 365.1472, Calcd for C₁₉H₂₂N₂NaO₄: 365.1472.

参考文献

- 1) a) 古谷 雅樹, “植物的生命像”, 講談社, **1990**.
b) 古谷 雅樹, “植物は何を見ているか”, 岩波ジュニア新書, **2002**.
- 2) Furuya, M. *Adv. Biophys.* **1989**, 25, 133.
- 3) Furuya, M. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, 44, 617.
- 4) a) Rüdiger, W.; Thümmler, F. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1990**, 30, 1216.
b) Quail, P. H.; Boylan, M. T.; Parks, B. M.; Short, T. W.; Xu, Y.; Wagner, D. *Science* **1995**, 268, 675.
- 5) Mroginski, M. A.; Murgida, D. H.; Stetten, D.; Kneip, C.; Mark, F.; Hildebrandt P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16734.
- 6) Rüdiger, W.; Thümmler, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 30, 1216.
- 7) Falk, H. *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*, Springer Verlag, Wien, New York, **1989**.
- 8) Andel, III. F.; Murphy, J. T.; Haas, J. A.; McDowell, M. T.; van der Hoef, I.; Lugtenburg, J.; Lagarias, J. C.; Mathies, R. A. *Biochemistry* **2000**, 39, 2667.
- 9) Cornejo, J.; Willows, R. D.; Beale, S. I. *Plant J.* **1998**, 15, 99.
- 10) Migita, C. T.; Zhang, X.; Yoshida, T. *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 687.
- 11) Beale, S. I. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 785.
- 12) Frankenberg, N.; Mukougawa, K.; Kohchi, T.; Lagarias, J. C. *Plant Cell* **2001**, 13, 965.
- 13) Kohchi, T.; Mukougawa, K.; Frankenberg, N.; Masuda, M.; Yokota, A.; Lagarias, J. C. *Plant Cell* **2001**, 13, 425.
- 14) Frankenberg, N.; Lagarias, J. C. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 9219.
- 15) Hagiwara, Y.; Sugishima, M.; Takahashi, Y.; Fukuyama, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 27.
- 16) 垣内 貴司, 平成 10 年度 金沢大学大学院自然科学研究科修士論文.
- 17) a) Kato, T.; Jayasundera, K. P.; Watabe, K.; Sawamoto, D.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1001.
b) Jayasundera, K. P.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 497.
c) Kakiuchi, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Synlett* **1999**, 901.
- 18) Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 25.
- 19) Hanzawa, H.; Inomata, K.; Kinoshita, H.; Kakiuchi, T.; Jayasundera, K. P.; Sawamoto, D.; Ohta, A.; Uchida, K.; Wada, K.; Furuya, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001**, 98, 3612.
- 20) Hammam, M. A. S. 平成 17 年度 金沢大学大学院自然科学研究科博士論文
- 21) a) Hammam, M. A. S.; Murata, Y.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1258.
b) Kinoshita, H.; Hammam, M. A. S.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 800.

- c) Hammam, M. A. S.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Khawn, H.; Murata, Y.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1561.
- 22) Lamparter, T.; Michael, N.; Caspani, O.; Miyata, T.; Shirai, K.; Inomata, K. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 33786.
- 23) Inomata, K.; Noack, S.; Hammam, M. A. S.; Khawn, H.; Kinoshita, H.; Murata, Y.; Michael, N.; Scheerer, P.; Kraus, N.; Lamparter, T. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 28162.
- 24) Scheerer, P.; Michael, N.; Park, J. H.; Noack, S.; Förter, C.; Hammam, M. A. S.; Inomata, K.; Choe, H.-W.; Lamparter, T.; Kraub, N. *J. Structural Biol.* **2006**, *153*, 97.
- 25) Scheerer, P.; Michael, N.; Park, J. H.; Nagano, S.; Choe H-W.; Inomata, K.; Borucki B.; Kraub, N.; Lamparter, T. *ChemPhysChem.* **2010**, *11*, 1090.
- 26) 神谷 歩, 平成 20 年度 金沢大学大学院自然科学研究科修士論文
西山 佳織, 平成 21 年度 金沢大学大学院自然科学研究科修士論文
- 27) Yang, R.; Nishiyama, K.; Kamiya, A.; Ukaji, Y.; Inomata, K.; Lamparter, T. *The plant cell*, **2012**, *24*, 1936.
- 28) Inomata, K.; Khawn, H.; Chen, L-Y.; Kinoshita, H.; Zienicke, B.; Molina, I.; Lamparter, T. *Biochemistry* **2009**, *48*, 2817.
- 29) Seibeck S.; Borucki B.; Otto H.; Inomata K.; Khawn H.; Kinoshita H.; Michael N.; Lamparter T.; Heyn M. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 5425.
- 30) Tanaka, Y.; Iwamoto, R.; Sakata, R.; Soeta, T.; Endo, K.; Fujinami, S.; Inomata, K.; Ukaji, Y. *HETEROCYCLES* **2015**, *90*, 883.
- 31) Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317
- 32) Horspool, W.; Khalaf, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1147.
- 33) Saito, K.; Horie, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 579
- 34) 陳 礼翼, 平成 22 年度 金沢大学大学院自然科学研究科博士論文
- 35) Iwamoto, R.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 176.
- 36) Kuwahara, Y.; Zhang, A.; Soma, H.; Tsuda, A. *Org Lett.* **2012**, *14*, 3376.

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始ご指導くださいました、本学教授 宇梶裕先生、退官された猪股勝彦先生、本学准教授 添田貴宏先生、並びに 遠藤恆平先生、本論文の審査にあたり、ご指導くださいました千木昌人先生、前多肇先生をはじめとする諸先生方に深く御礼申し上げます。

様々な面でご指導くださいました陳礼翼さん、岩本亮司さん、西山佳織さん、西田知夏さん。また研究を共にしました田中雄大君、横森渉君、高橋香奈さん、小林俊晴君、水田圭太郎君をはじめとする有機化学研究室の方々に対し、末筆ながら深く感謝いたします。